

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Factores pronósticos en el paciente anciano con sepsis en
urgencias

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Eric Jorge García Lamberechts

Directores

Juan González del Castillo
Francisco Javier Martín Sánchez
Arturo Fernández-Cruz Pérez

Madrid, 2017

© Eric Jorge García Lamberechts, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**FACTORES PRONÓSTICOS EN EL PACIENTE
ANCIANO CON SEPSIS EN URGENCIAS**

TESIS DOCTORAL

Eric Jorge García Lamberechts

Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Juan González del Castillo, Dr. Francisco Javier Martín Sánchez y

Prof. Arturo Fernández-Cruz Pérez

2015

A Diego y María

TESIS DOCTORAL

FACULTAD DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

2015

TITULO:

**FACTORES PRONÓSTICOS EN EL
PACIENTE ANCIANO CON SEPSIS EN
URGENCIAS**

AUTOR:

Eric Jorge García Lamberechts

Médico Adjunto. Servicio de Urgencias . Hospital clínico San Carlos

DIRECTORES:

Doctor Arturo Fernández Cruz Pérez

Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid

Doctor Juan María González del Castillo

Médico Adjunto. Servicio de Urgencias . Hospital clínico San Carlos

Doctor Francisco Javier Martín Sánchez

Médico Adjunto. Servicio de Urgencias . Hospital clínico San Carlos

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer al Dr. Juan González del Castillo por creer en mí, por su apoyo, por su generosidad, por hacer de mí lo que no era posible. Agradecer también al Dr. Francisco Javier Martín Sánchez por regalarme su imaginación, su dedicación y sus enseñanzas en mi camino profesional e investigador.

Dar las gracias como tutor al Profesor Arturo Fernández Cruz por su ayuda en la planificación de esta tesis y su disponibilidad.

Agradecer también al Dr. Pedro Villarroel González-Elipe por su talante y apoyo en cuantos proyectos me haya embarcado en el servicio de urgencias. Un agradecimiento muy especial al Dr. Juan Jorge González Armengol por su paciencia, por ofrecerme la oportunidad de vivir una aventura, por su confianza, por su ayuda incondicional.

También doy las gracias al Dr. Manuel Enrique Fuentes Ferrer por su ayuda en el desarrollo de esta tesis.

Quiero dedicar un especial agradecimiento a mis compañeros y amigos, el Dr. Cesáreo Fernández Alonso, el Dr. Rafael Cuervo Pinto, el Dr. Pedro Ruiz Artacho y demás compañeros del servicio de urgencias por su apoyo, su amistad y tantos momentos compartidos. También dar las gracias a todos aquellos que, en mi camino, han aportado su granito de arena en mis conocimientos y en mis valores como persona, desde el colegio Liceo Sorolla, la Universidad Autónoma de Madrid, hasta el servicio de Medicina Interna III del

Hospital Clínico San Carlos.

En último lugar, reservado a quienes han marcado mi camino en la vida y son mi prioridad: muy especialmente a Anabel, por su apoyo, complicidad y paciencia infinita, por estar a mi lado, y por compartir sus éxitos conmigo; y a mis hijos, Diego y María, que son el motor de mi vida, aquellos quienes me descubrieron su sonrisa como valor de la esperanza y por quienes todo esfuerzo es poco. Gracias a mis padres Juan Carlos y Frieda, por su cariño, comprensión y soporte sin condiciones ni medidas, por mostrarme el camino adecuado a lo largo de mi vida. Y a mi hermana Diana, resto de familiares y amigos, por su apoyo emocional, y por permanecer siempre a mi lado a lo largo de mi vida, tanto en mis aciertos, como en mis errores.

INDICE

RESUMEN. ABSTRACT	9
1. INTRODUCCIÓN.	22
1.1.CONCEPTOS Y DEFINICIONES	
1.1.1. Infección y respuesta inflamatoria.	23
1.1.2. Sepsis, sepsis grave y shock séptico.	24
1.2.EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS	
1.2.1. Datos epidemiológicos de la infección.	30
1.2.2. Incidencia de la sepsis.....	31
1.2.3. Factores de riesgo de sepsis.	35
1.2.4. Mortalidad asociada a sepsis.	36
1.2.5. Datos epidemiológicos del paciente anciano.	37
1.3. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA SEPSIS	
1.3.1. Fisiología de la inflamación.	42
1.3.2. Fisiopatología de la sepsis.	48
1.3.2.1. Alteraciones de la coagulación.	50
1.3.2.2. Inmunosupresión en las fases avanzadas de la sepsis.	51
1.3.2.3. Efectos sistémicos de la sepsis.	53
1.3.3. Factores asociados al desarrollo de sepsis.	55
1.3.4. Consecuencias orgánicas de la sepsis.	57
1.4.PARTICULARIDADES DE LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE ANCIANO	
1.4.1. Teorías del envejecimiento.	60
1.4.2. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. ...	61
1.4.3. Modificaciones inmunológicas asociadas al envejecimiento.	64
1.4.4. Susceptibilidad a la infección y manifestaciones atípicas.	69
1.5. VALORACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE SÉPTICO. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA SEPSIS	
1.5.1. Factores pronósticos en el paciente séptico.	74
1.5.2. Estratificación del riesgo.	79
1.5.2.1. Escala APACHE.	81
1.5.2.2. Escala SOFA.	83
1.5.2.3. Escala PIRO.	85
1.5.2.4. Escala MEDS.	88
1.5.3. Papel de los biomarcadores.	92

1.5.3.1.	Lactato.	95
1.5.3.2.	Proteína C reactiva.	98
1.5.3.3.	Procalcitonina.	101
1.5.3.4.	Proadrenomodulina.	106
1.5.3.5.	Otros biomarcadores.	107
2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	109
3.	OBJETIVOS.	113
4.	METODOLOGÍA	115
4.1.	Diseño del estudio.	116
4.2.	Selección de pacientes.	116
4.3.	Lugar de estudio.	117
4.4.	Recogida de datos.	118
4.5.	Variables.	118
4.6.	Escala MEDS.	123
4.7.	Método de análisis de las muestras.	125
4.8.	Análisis Estadístico.	125
5.	RESULTADOS.	127
5.1.	Estudio descriptivo.	128
5.2.	Análisis univariable y multivariable. Variables predictoras de mortalidad.	142
5.3.	Comparación del modelo propuesto frente a escala MEDS	150
5.4.	Capacidad predictiva de los biomarcadores respecto a la mortalidad global a 30 días	152
5.5.	Capacidad predictiva del modelo al añadir la PCR.	153
5.6.	Comparación del modelo mixto frente a la escala MEDS.	157
6.	DISCUSIÓN	159
7.	CONCLUSIONES	175
8.	LISTA DE ABREVIATURAS	177
9.	BIBLIOGRAFÍA	180

RESUMEN

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL PACIENTE ANCIANO CON SEPSIS EN URGENCIAS.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un proceso relacionado con la respuesta inmunológica a nivel sistémico y su presencia condiciona el manejo inicial y por tanto el pronóstico. En los últimos años los servicios de urgencias han ido cobrando un protagonismo en la detección y en la puesta en marcha de las estrategias terapéuticas iniciales, ya que suponen la puerta de entrada de múltiples patologías agudas, incluida la sepsis. La detección precoz de situaciones de riesgo va a ser determinante ya que permitirá seleccionar los pacientes que precisan una estrategia terapéutica más agresiva. Por ese motivo, se han planteado varias escalas clínicas que permitan una estratificación a pie de cama, sin embargo no están exentas de limitaciones. La escala MEDS ha sido la más usada en los servicios de urgencias por su sencillez y su buena correlación con la mortalidad, sin embargo, en los últimos años, ha cobrado especial importancia la escala PIRO. Otras escalas como APACHE o SOFA, si bien han demostrado su utilidad en la UCI, no lo han hecho en los servicios de urgencias. En los últimos años, los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRleI) están adquiriendo mayor importancia debido a su capacidad para detectar la sepsis y sus distintos grados de gravedad, así como pronosticar la probabilidad de bacteriemia o muerte. Esto ha planteado la posibilidad de que estos biomarcadores tengan un papel en el objetivo de estratificar el riesgo de los pacientes sépticos. Sin embargo, tanto las escalas

clínicas como los BMRIel plantean sus limitaciones en la población anciana, por ese motivo se hace necesario investigar las variables que tienen especial relevancia a la hora de definir el riesgo de muerte en pacientes ancianos y desarrollar una escala con capacidad pronóstica. Del mismo modo cabría valorar en qué medida el papel de los BMRIel puede ser relevante en el desarrollo de una escala de estratificación del riesgo adaptada al paciente anciano.

OBJETIVOS

Diseñar un modelo predictivo de mortalidad a los 30 días en el paciente anciano con sepsis atendido en los servicios de urgencias. Describir las características clínicas de la población anciana con criterios de sepsis que acuden a los servicios de urgencias españoles. Estudiar la capacidad predictiva de los biomarcadores habitualmente empleados en los servicios de urgencias. Comparar el modelo propuesto frente a la escala MEDS.

MÉTODO

Estudio de cohortes prospectivo que incluyó a los pacientes de 75 años o más atendidos por sepsis en los servicios de urgencias de trece hospitales españoles durante el año 2013. Se recogieron variables demográficas, comorbilidad, factores de riesgo de mala evolución, situación funcional basal, parámetros clínicos y analíticos relacionados con la sepsis, tipo de cultivos solicitados, antibioterapia, el tipo de infección, destino del paciente, reingreso y

la mortalidad a los 30 días. Se calculó la puntuación de la escala MEDS para los pacientes de la muestra seleccionada. Se realizó un modelo de regresión logística a partir de las variables asociadas a mortalidad global por cualquier causa a los 30 días. Se construyeron las curvas de rendimiento diagnóstico (COR) para el modelo propuesto y así como la escala MEDS. Se presentaron las áreas bajo la curva (ABC) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) así como las “odds ratios” y sus IC95%. La calibración del modelo se realizó calculando el test de Hosmer-Lemeshow. Se realizó la validación interna del modelo mediante el método de re-muestreo *bootstrapping* realizando un total de 1000 replicaciones. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con error α menor a 0,05. El análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda del paquete estadístico SPSS 20.0 y STATA 12.0.

RESULTADOS

Del total de 666 pacientes ancianos atendidos por infección en los servicios de urgencias durante el periodo del estudio, se incluyeron finalmente 379 pacientes con criterios de sepsis, que aceptaron participar en el estudio y de los que se disponían de datos de seguimiento. La edad media fue de 83,84 (DE 5,78) años. El 49,1% de los pacientes fueron mujeres. Los antecedentes patológicos más frecuentes fueron la hipertensión arterial (74,4%), diabetes mellitus (30,6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (30,1%), arritmia (28,5%) , demencia (28,2%), y cardiopatía isquémica (21,1%). La mediana del índice de Charlson fue 2 (RIC 1-3). El número de pacientes con un índice Charlson grave fue de 150 (39,6%). La mediana del índice de Barthel fue de 75 (RIC 40-100) puntos. El número de pacientes que presentaron dependencia

funcional grave fue de 113 (34,2%). El factor de riesgo de mala evolución más frecuente fue la antibioterapia en los últimos 3 meses en 187 (49,3%) casos de los cuales 86 (22,7%) tomaron antibioterapia en el último mes. Otros factores de riesgo fueron la visita a urgencias en el último mes [162(42,7%) pacientes], el ingreso hospitalario previo en los últimos tres meses [130(34,3%)] y la institucionalización [100(26,4%)]. El número de pacientes con nivel de consciencia alterado fue de 132 (34,8%). El modelo de infección más frecuente fue la infección respiratoria [190 (50,1%) pacientes], seguida de la infección urinaria [135 (35,6%)], la infección intraabdominal [51 (13,5%)] y la IPPB [25 (6,6%)]. Los cultivos más frecuentemente solicitados fueron los hemocultivos en 272 (71,8%) de los casos, seguido de los urocultivos, en 234 (61,7%) pacientes. Los antimicrobianos más empleados fueron ceftriaxona [120 (31,6%) pacientes], levofloxacino [96 (25,3%)], amoxicilina-clavulánico [74 (19,5%)] y piperacilina-tazobactam [44 (11,6%)]. Noventa y ocho (25,9%) de los pacientes presentaron criterios diagnósticos de sepsis grave, mientras que 42 (11,1%) pacientes presentaron shock séptico. La ubicación definitiva más frecuente del paciente desde urgencias fue el ingreso en la planta de hospitalización [154 (40,5%) pacientes], seguido del ingreso en la unidad de corta estancia [90 (23,8%)] y en la sala de Observación [74 (19,5%)]. En el seguimiento de los pacientes reingresaron 66 (17,4%) pacientes a los 30 días tras el alta y fallecieron 79 (20,8%) pacientes dentro de los 30 días del evento índice.

Tras la realización de un análisis multivariable se obtuvieron como variables independientes asociadas a mortalidad a los 30 días la presencia de tumor sólido con metástasis (OR:5,442 IC95%:1,62-18,24), la saturación de oxígeno

menor de 90% (OR:3,015 IC95%:1,5-6,05), el aclaramiento de creatinina medido por la fórmula MDRD menor de 60 ml/min/1,72m² (OR:2,371 IC95%:1,02-5,52), la hipotensión arterial (OR: 2,435 IC95%:1,19-4,99) y el nivel de consciencia alterado (OR:2,893 IC95%:1,43-5,85). Se realizó un modelo incluyendo las cinco variables obteniéndose un ABC de 0,778 (IC 95% 0,715-0,841; p<0,001). Se calculó en nuestra muestra la puntuación en la escala MEDS. La mediana de la puntuación MEDS de los pacientes fue 7 (RIC 5-9), siendo las diferencias entre medianas del grupo de pacientes que fallecieron [9 (RIC 7-12)] frente a los supervivientes [7 (RIC 5-8)] estadísticamente significativas. El ABC del modelo basado en la escala MEDS fue de 0,722 (IC95% 0,645-0,799; p<0,001). Se estableció como modelo mixto aquel que incluía las variables del modelo propuesto y la PCR. Se determinó para la PCR el punto de máxima sensibilidad y especificidad de la curva COR en el valor de 20 mg/dl (S:58,3% IC95%: 43,28-72,07; E:78,53% IC95%: 71,9-84). El ABC para el modelo mixto fue 0,819 (IC95% 0,747-0,892; p<0,001).

CONCLUSIONES

La presencia de tumor sólido con metástasis, la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal, la hipotensión arterial y la alteración del nivel de consciencia en la primera atención en urgencias, fueron factores pronósticos independientes de mortalidad global a los 30 días en los pacientes de 75 años o más con sepsis. La determinación cuantitativa de la proteína C reactiva a la llegada del paciente a urgencias mostró mejor capacidad predictiva de mortalidad global a los 30 días que el número de leucocitos, el lactato y la procalcitonina. El valor igual o mayor de 20 mg/dl para la proteína C reactiva

fue el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para predecir la mortalidad global a los 30 días en dicho grupo poblacional. La inclusión de la proteína C reactiva en el modelo desarrollado mejoró su capacidad predictiva de mortalidad global a los 30 días. El modelo propuesto presentó un mayor área bajo la curva para predecir la mortalidad global a 30 días en comparación con la escala MEDS. Uno de cada 5 pacientes ancianos atendidos en los servicio de urgencia por sepsis fallece en los primeros 30 días.

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS IN ELDERLY PATIENTS WITH SEPSIS IN EMERGENCY DEPARTMENT.

INTRODUCTION

Sepsis is a process related to a systemic immune response and its presence determine the initial treatment and the prognosis. In the last years, emergency department has developed a leading role in the detection and the implementation of the initial therapeutic strategies in several acute diseases, including sepsis. Early detection of risk factors will be crucial to select patients that need more aggressive treatment. For this reason several clinical scores have been developed to enable an assessment at the bedside, but they are not free of limitations. The MEDS score has been one of the most used in the emergency department because of its simplicity and a good correlation with mortality, but in recent years PIRO score has been shown as more important. Other scores as APACHE or SOFA have been proved useful in the ICU, but not in the emergency department. Over the last years, the inflammatory biomarkers have been increasing importance due to its ability to detect sepsis and its different degrees of severity and predict the likelihood of bacteremia and death. Thus, these biomarkers could play a role in order to stratify the risk of septic patients. However, clinical scores and biomarkers have limitations in the elderly patients. This requires to investigate which variables are associated with mortality in elderly patients in order to develop a prognostic score. It is also important to assess the role of biomarkers in the development of risk stratification score adapted to elderly patients.

OBJECTIVES

To design a predictive model of mortality at 30 days in elderly patients with sepsis treated in the emergency department. To describe the clinical features of the elderly population with sepsis criteria attending Spanish emergency departments. To study the predictive ability of most used biomarkers in the emergency department. To compare our model with the MEDS score.

METHODS

A prospective cohort study including patients at least 75 years old attended in thirteen Spanish emergency departments for sepsis during 2013 was carried out. Demographic variables and data on comorbidities, functional status, risk factors for poor outcome, clinical and analytical parameters associated with sepsis, type of cultures, antibiotics, type of infection, patient location, readmission and 30-day mortality were collected. Logistic regression was used to evaluate the probability of 30-day mortality. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed for the proposed model and MEDS score. The areas under the curve (AUC) and their confidence intervals at 95% (95% CI) were shown, as well as the odds ratios and 95% CI. Bootstrapping was used to assess the internal validation of the model. We used 1000 bootstrap resamples to evaluate the reliability of the c-statistic. The fit of the model was assessed by using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, and the observed and expected frequencies were used to construct a calibration model. In all the tests of significance, the null hypothesis was

rejected with an α error less than 0,05. The statistical analyses were carried out using the statistical package SPSS 20.0 and STATA 12.0.

RESULTS

Of the 666 elderly patients treated for infection in the emergency department during the study period, 379 septic patients who agreed to participate in the study were finally included. The mean age was 83,84 (SD 5,78) years and 49,1% were women. The most frequent pathological characteristics were hypertension (74,4%), diabetes mellitus (30,6%), chronic obstructive pulmonary disease (30,1%), arrhythmia (28,5%), dementia (28,2%), and ischemic cardiopathy (21,1%). The Charlson index median was 2 (IQR 1-3). The number of patients with severe Charlson index was 150 (39,6%). The Barthel index median was 75 (IQR 40-100) points. The number of patients who had severe functional dependence was 113 (34,2%). The most frequent risk factor was antibiotic use in the last three months in 187 (49,3%) cases of which 86 (22,7%) took an antibiotic treatment in the last month. Other risk factors were emergency department attention in the last month [162 (42,7%) patients], recent admission to hospital in the last three months [130 (34,3%)] and living in care institutions [100 (26,4%)]. The number of patients with altered mental status was 132 (34,8%). The most common site of infection was respiratory [190 (50,1%) patients], followed by urinary tract [135 (35.6%)], abdominal [51 (13,5%)] and skin and soft tissues [25 (6,6%)]. The most frequently requested cultures were blood cultures in 272 (71,8%) cases, followed by urine cultures in 234 (61,7%) patients. The antibiotics most commonly used were ceftriaxone [120 (31,6%) patients], levofloxacin [96 (25,3%)], amoxicillin-clavulanic acid [74

(19,5%)] and piperacillin-tazobactam [44 (11,6%)]. Ninety-eight (25,9%) patients had diagnostic criteria for severe sepsis, while 42 (11,1%) patients had septic shock. The most common final location of the patients were medicine ward [154 (40,5%) patients], followed by the short stay unit [90 (23,8%)] and the observation room [74 (19,5%)]. Sixty six (17,4%) patients were re-admitted at 30 days after discharge and 79 (20,8%) patients died within 30 days of the index event. A multivariate analysis was done. Solid tumor metastases (OR: 5,442 95% CI: 1,62-18,24), oxygen saturation below 90% (OR: 3,015 95%CI: 1,5-6,05), creatinine clearance measured by the MDRD formula less than 60 ml/min/1,72m² (OR: 2,371 95% CI: 1,02-5,52), hypotension (OR: 2,435 95% CI: 1,19-4,99) and altered mental status (OR: 2,893 95% CI: 1,43-5,85) were observed as independent variables associated with mortality at 30 days. The AUC of the proposed model was 0,778 (p<0,001 95% CI 0,715-0,841). MEDS median score was 7 (IQR 5-9). Died patients MEDS score median [9 (RIC 7-12)] compared with survivors [7 (RIC 5-8)] were statistically significant. The AUC of MEDS score model was 0,722 (95% CI 0,645-0,799; p <0,001). We established a mixed model that included the proposed model variables and C-reactive protein that was determined for the point of maximum sensitivity and specificity of the ROC curve in the value of 20 mg/dl (S:58,3% IC95%: 43,28-72,07; E:78,53% IC95%: 71,9-84). The AUC for mixed model was 0,819 (95% CI 0,747-0,892; p <0,001).

CONCLUSIONS

The presence of solid tumor metastases, respiratory failure, renal failure, hypotension and altered mental status in the first emergency care were

independent prognostic factors for overall mortality at 30 days in at least 75 years old septic patients. Quantitative determination of the C-reactive protein on arrival at the emergency department showed better predictive ability of overall mortality at 30 days than the number of leukocytes, lactate and procalcitonin. The value equal to or greater than 20 mg/dl for C-reactive protein was the cutoff of greater sensitivity and specificity to predict overall mortality at 30 days in this population group. The inclusion of C-reactive protein in the model improved its predictive ability of overall mortality at 30 days. The proposed model presented a greater ROC area to predict overall mortality at 30 days compared to the MEDS score. One in five septic elderly patients treated in the emergency department died during the first 30 days.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTOS Y DEFINICIONES

1.1.1 Infección y respuesta inflamatoria

Se define como infección al establecimiento de un microorganismo potencialmente patógeno en el interior de un huésped, invadiendo tejido normalmente estéril, cavidad o fluidos corporales. Esta invasión desarrolla una respuesta inmune en el huésped en forma de reacción inflamatoria que puede manifestarse de forma poco sintomática, aunque también puede causar alteraciones que se manifiesten con signos y síntomas de enfermedad. En tal caso se aplica el término enfermedad infecciosa (1). Esta reacción inflamatoria surge por tanto como respuesta inicial y de carácter inespecífico ante la lesión tisular producida no sólo por un microorganismo, sino también por un estímulo mecánico, o químico (2). Dicha respuesta inflamatoria actúa a nivel local involucrando la respuesta humoral y celular, y ocasionando una ampliación controlada, y considerada como benigna en tanto en cuanto el proceso inflamatorio es correctamente regulado a través de componentes proinflamatorios y antiinflamatorios. Por tanto, se considera como una respuesta fisiológica protectora, adecuadamente controlada y limitada por el organismo al sitio de la lesión. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada se traduce en manifestaciones clínicas anormales que son englobadas bajo el concepto de respuesta inflamatoria sistémica.

1.1.2 Sepsis, sepsis grave y shock séptico

El concepto de sepsis ha sido relacionado históricamente como la respuesta sistémica a la infección (3,4), y haría referencia a la respuesta exagerada y disregulada del organismo a un estímulo infeccioso. En este síndrome, la respuesta del organismo produce daño tisular implicando procesos de fuga capilar, hipoperfusión, alteraciones de la coagulación con microtrombosis capilar, y alteración de la captación de oxígeno por la propia célula. Con la evolución, el daño tisular se traduce en fallo de órganos y sistemas, que es responsable de la gravedad del cuadro y su alta mortalidad.

En 1991 tuvo lugar una conferencia de consenso de dos sociedades científicas (American College of Chest Physicians y Society of Critical Care Medicine) con el objetivo de establecer el concepto y un marco práctico para definir la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, aspecto conocido generalmente con el término de *sepsis*. En la mencionada conferencia se introdujo el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (conocida comúnmente bajo las siglas en inglés SIRS, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), definido como las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria, ocasionadas por causas infecciosas y no infecciosas (quemaduras, lesión por isquemia/reperfusión, traumatismos, pancreatitis, cirugía mayor e infección sistémica entre otras) (5).

Esa respuesta inflamatoria sistémica puede verse siguiendo una amplia variedad de alteraciones que incluyen, aunque no están limitadas a ellas, dos o más de los siguientes criterios:

1. Temperatura corporal mayor de 38°C ó menor de 36°C.
2. Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg.
4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 por mm³ o menor a 4.000 por mm³ o mas de 10% de formas inmaduras.

Estos cambios fisiológicos deberían representar una alteración aguda en ausencia de otras causas conocidas que lo justifiquen como son la quimioterapia, la neutropenia y la leucopenia inducida.

Cuando el SIRS es el resultado de un proceso infeccioso confirmado es denominado *sepsis*. Así pues, la sepsis se entiende como la presencia de un SIRS en un paciente con un proceso infeccioso (5).

La sepsis tiene diferentes estadios evolutivos en función de la reacción inflamatoria generada. En un estadio avanzado puede provocar lesión orgánica e inducir disfunción multiorgánica (6), empeorando así el pronóstico del proceso. En la comentada conferencia de consenso se establecieron los estadios clínicamente reconocibles a lo largo de este proceso (5), que se describen a continuación:

1. **Sepsis grave:** definida como cuadro séptico asociado con disfunción orgánica, hipotensión inducida por sepsis e hipoperfusión. La evidencia de hipoperfusión incluye acidosis láctica, oliguria y alteración del estado mental (7). La hipotensión inducida por sepsis se define por la presencia de presión

arterial sistólica de menor de 90 mmHg o una disminución de más de 40 mmHg a partir de los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión.

2. **Shock séptico:** supone una evolución de la sepsis grave caracterizado como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una reanimación adecuada con fluidos, junto con datos de hipoperfusión o disfunción orgánica. Estos pacientes requieren frecuentemente el uso de fármacos vasopresores. Aunque se revierta la situación de hipotensión como consecuencia de la utilización de estos fármacos, debe mantenerse la consideración de shock séptico en tanto en cuanto se mantenga la situación clínica de hipoperfusión o disfunción orgánica.

3. **Síndrome de disfunción multiorgánica (SDM):** se define como la presencia de una función alterada de órganos o sistemas en un paciente con un proceso patológico agudo de forma que la homeostasis no es posible mantenerla sin intervención terapéutica. Se establecen dos tipos de SDM no excluyentes. El SDM primario obedecería al resultado directo de una lesión bien definida, donde la afectación orgánica ocurre de forma precoz y puede ser directamente atribuible a la lesión en si misma. Un ejemplo incluiría la disfunción orgánica como resultado de un traumatismo. El SDM secundario no aparecería como resultado directo atribuible a la lesión en si misma, sino como consecuencia de la respuesta del huésped, y es identificada dentro de un SIRS que, en caso de ser debido a un proceso infeccioso, se denomina como sepsis. El SDM debe entenderse, por tanto, como la representación

del estadio más grave dentro del continuo espectro de gravedad que caracteriza a la sepsis.

Tras la realización de la conferencia, el concepto de SIRS fue globalmente adoptado por clínicos e investigadores, de forma que estas definiciones han sido usadas ampliamente en la práctica clínica y en numerosos criterios de inclusión de estudios de investigación. Sin embargo, tras la publicación del consenso algunos autores criticaron la definición de SIRS por su alta sensibilidad y baja especificidad (8,9). Por otro lado, un estudio europeo revelaba que el 71% de los clínicos encuestados empleaba definiciones diferentes de sepsis (10). Del mismo modo fue criticada la definición de shock séptico, debido a no haberse definido la “resucitación adecuada con líquidos”. Además, el criterio de SIRS basado sólo en la presión arterial puede subestimar el número de pacientes con shock, ya que la incapacidad de adecuar el aporte de oxígeno en relación a las necesidades metabólicas puede ocurrir con presión arterial normal (2).

Estos aspectos hicieron necesaria una revisión de las definiciones empleadas, por lo que en el año 2001 se realizó una conferencia internacional para la reconsiderar las definiciones de la sepsis y sus estadios evolutivos. Esta conferencia contó, además de las sociedades participantes en el consenso previo, con la American Thoracic Society, la European Society of Intensive Care Medicine y la Surgical Infection Society. En este consenso, si bien se acordó que no existían evidencias para cambiar las definiciones de SIRS, sepsis, sepsis grave y de shock séptico antes descritas, se concluyó que

estas definiciones no permiten establecer un diagnóstico preciso de la respuesta del huésped a la infección. Se decidió aumentar el número de ítems incluidos en la lista de signos y síntomas de sepsis para mejorar el reconocimiento y la interpretación de la respuesta clínica a la infección (11) (**Tabla 1**). Este esquema busca codificar los hallazgos clínicos y de laboratorio que conduzcan al clínico experimentado a concluir que el paciente se encuentra “séptico”, ya que los primeros síntomas reconocibles por el clínico en su valoración pueden ser aquellos hallazgos indicativos de disfunción orgánica precoz. Cabe enfatizar que ninguno de estos criterios son específicos de sepsis pudiendo objetivarse muchos de estos criterios en otras patologías.

La definición de sepsis grave se mantuvo inalterada como sepsis complicada con disfunción orgánica, sugiriendo para su determinación los criterios definidos por Marshall y cols. (12) o las definiciones empleadas para la escala SOFA (del inglés *Sequential Organ Failure Assessment*) (13). En la **tabla 2** se indican los criterios de sepsis grave definidos en las últimas guías internacionales de 2012 para el manejo de la sepsis grave y shock séptico (14). Por otro lado, la definición de shock séptico en adultos se mantuvo como un estado de fallo circulatorio agudo caracterizado por hipotensión arterial persistente no explicada por otras causas, definiendo hipotensión como presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o presión arterial media menos de 60 mmHg o una reducción de presión arterial sistólica al menos 40 mmHg con respecto a su basal, a pesar de una resucitación adecuada con volumen y en ausencia de otra causa de hipotensión (11).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sepsis.
Infección documentada o sospechada y alguno de los siguientes parámetros:
Variables generales
<p>Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C). Hipotermia (temperatura menor de 36°C). Frecuencia cardíaca mayor a 90 lpm o mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad Taquipnea. Alteración del estado mental . Edema significativo o balance hídrico positivo (mayor de 20 ml/kg durante 24 horas). Hiperglucemia (glucemia mayor a 120 mg/dl o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.</p>
Variables inflamatorias
<p>Leucocitosis (contaje de leucocitos mayor de 12000 mm³) . Leucopenia (contaje de leucocitos menor de 4000 mm³). Contaje de leucocitos normal con mas del 10% de formas inmaduras. Proteína C-reactiva plasmática mayor de 2 desviaciones estándar respecto del valor normal Procalcitonina plasmática mayor de 2 desviaciones estándar respecto del valor normal</p>
Variables hemodinámicas
<p>Hipotensión arterial (PAS menor 90mmHg, PAM menor 70mmHg, o un descenso de la PAS mayor a 40 mmHg en adultos o menor de 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad) Saturación venosa mixta de oxígeno mayor 70% . Índice cardíaco:>3.5 L.min⁻¹.M⁻²³.</p>
Variables de disfunción orgánica
<p>Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂<300) Oliguria aguda (diuresis <0.5 mL.kg⁻¹.hr⁻¹ o 45 mmol/L al menos durante 2 horas) Aumento de la creatinina mayor a 0.5 mg/dL . Anormalidades de coagulación (INR>1.5 o TTPa>60 segundos) Ileo (en ausencia de obstrucción intestinal) Trombocitopenia (contaje plaquetario menor 100000 mm³) Hiperbilirubinemia (Bilirrubina total mayor de 4 mg/dL o 70 mmol/L)</p>
Variables de perfusión tisular
<p>Acidosis láctica (mayor de 1 mmol/L) Disminución del llenado capilar o piel marmórea</p>
Tabla obtenida de Levy et. al (11)

TABLA 2. Sepsis grave
Sepsis grave: episodio de sepsis asociado a hipoperfusión atribuible a la sepsis disfunción orgánica (al menos uno de los siguientes criterios)
<p>Hipotensión inducida por sepsis</p> <p>Lactato con valores por encima del valor normal para el laboratorio.</p> <p>Lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ mmHg en ausencia de neumonía como causa de infección .</p> <p>Lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ mmHg asociado a neumonía como causa de infección .</p> <p>Oliguria (diuresis $< 0,5$ ml/kg/hora durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada resucitación con fluidoterapia).</p> <p>Creatinina > 2 mg/dl o $176.8 \mu\text{mol/L}$.</p> <p>Trastorno de la coagulación ($\text{INR} > 1,5$).</p> <p>Trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$</p> <p>Hiperbilirrubinemia (bilirrubina $> 2,0$ mg/dl o $34.2 \mu\text{mol/L}$)</p>
Tabla obtenida de Dellinger et. al (14)

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

1.2.1. Datos epidemiológicos de la infección.

Las enfermedades infecciosas, junto a las guerras y el hambre, han sido durante siglos uno de los mayores desafíos al progreso humano y a su supervivencia (15). Si bien las infecciones han abandonado los primeros puestos del pasado, siguen siendo una importante causa de mortalidad, considerándose la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares (16).

Durante el siglo XX la mortalidad por enfermedades infecciosas disminuyó de forma drástica con el consiguiente incremento en la expectativa de vida. Este cambio se ha atribuido fundamentalmente a la aparición de la antibioterapia y a los avances en las técnicas diagnóstico-terapéuticas. No

obstante, los procesos infecciosos continúan siendo una causa frecuente de atención por parte de los servicios sanitarios a nivel mundial. En España se publicó en el año 2000 un trabajo del grupo para el estudio de la infección en urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias que describía la prevalencia de las infecciones, sus características y la de los pacientes en los que se diagnostican dentro del ámbito de los servicios de urgencias hospitalarios (17). En dicho estudio, se encontró que las infecciones representaban el 10,4% de todas las asistencias realizadas en los servicios de urgencias estudiados. Uno de cada veinte pacientes con procesos infecciosos cumplía criterios de sepsis a su llegada a urgencias, siendo el porcentaje de ingreso global del 20,6%. Las infecciones respiratorias fueron el modelo de infección más frecuentemente diagnosticado (17). Tras una década del citado trabajo, el mismo grupo se planteó conocer las posibles modificaciones en la epidemiología de las infecciones en los servicios de urgencias españoles. Con este objetivo se realizó un nuevo estudio con similar metodología (18). La prevalencia de las infecciones fue del 14,3% de los pacientes adultos atendidos en los servicios de urgencias, lo que implicaba un incremento en la prevalencia en la última década. Además, se objetivó un aumento de gravedad de los procesos, manifestado por el aumento de los pacientes que padecían sepsis a su llegada a los servicios de urgencias hospitalarios (18).

1.2.2 Incidencia de la sepsis

La sepsis es una causa importante de mortalidad en los países desarrollados. Los estudios epidemiológicos han evidenciado su elevada

incidencia y letalidad, habiéndose estimado que esta enfermedad es responsable de más muertes que el infarto agudo de miocardio o el ictus, y que los cánceres de mama, colon, recto, páncreas y próstata juntos.

En 1990 el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Centers for Disease Control*) estimó que existían 450.000 casos de sepsis al año, con 100.000 muertes. El CDC indicó que su incidencia estaba aumentando. El incremento de la edad en la población y el incremento de la prevalencia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), actuaban como factores que contribuían a ello (19).

Sin embargo, este estudio presentaba ciertas limitaciones, como la fuente de la que se obtenían los datos, la cual representaba apenas el 1% de las altas hospitalarias en ese país, así como el reclutamiento de casos basado en el concepto de sepsis en un tiempo en el que no había un claro consenso para su definición. En un estudio realizado en 1995 en los Estados Unidos, se presentó un análisis epidemiológico de la sepsis grave basado en los diagnósticos de alta mediante la Clasificación CIE-9 (codificaciones de altas). La incidencia fue de 3 casos cada 1.000 habitantes, estimándose 751.000 casos al año, de los cuales el 55,5% presentaban comorbilidad asociada y el 21,4% fueron quirúrgicos. Así mismo, el 51,1% requirieron ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI). La incidencia se incrementaba en pacientes ancianos de forma que en mayores de 85 años se objetivaba una incidencia de 26,2/1000 habitantes. La mortalidad global fue de 28,6%, siendo mayor en pacientes con patologías previas, aquellos ingresados en una UCI y en pacientes con presencia de fallo en varios órganos. Además, se documentó un incremento de la mortalidad con la edad, llegando hasta el 38,4% en pacientes

mayores de 85 años (**Figura 1**). Esta tendencia era más evidente en pacientes que asociaban mayor comorbilidad (20).

Figura 1. Tasas de mortalidad por edad en pacientes con shock séptico.

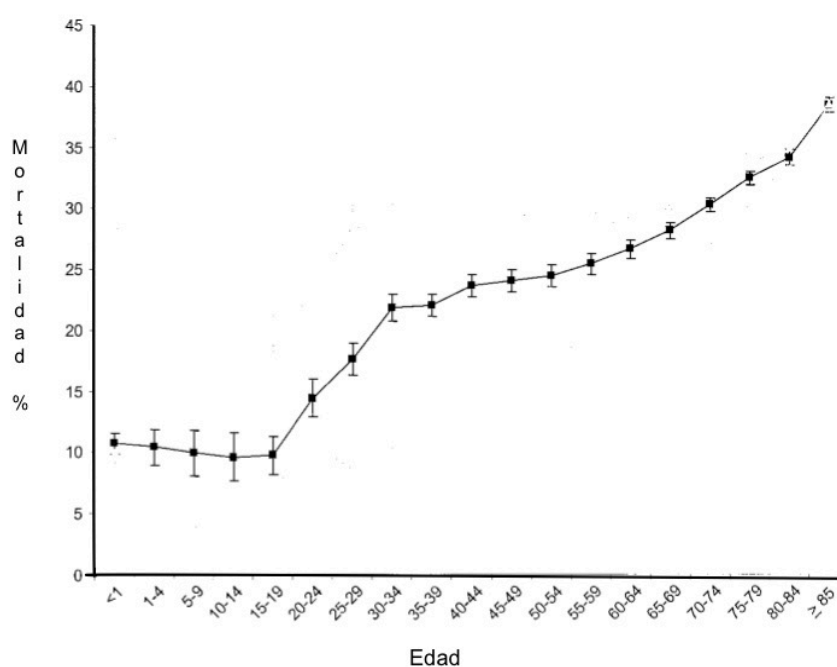


Gráfico obtenido de Angus et al (20)

La incidencia de sepsis se ha incrementado en las últimas décadas. En el año 2003 Martin y cols. (21) publicaron un estudio epidemiológico de sepsis que incluía datos de Estados Unidos desde 1979 hasta el año 2000. En él se objetivó un aumento anual del número de pacientes con sepsis, desde 164.072 en el año 1979 hasta 659.935 en el año 2000, lo que significaba que, una vez normalizado y adaptado al censo, en los últimos 22 años se pasaba de una incidencia de 82,7 casos por 100.000 habitantes hasta 240,4 casos por 100.000 habitantes, lo que suponía un incremento del 8,7% al año.

En Europa se han manejado cifras similares en cuanto a incidencia y a

su incremento en las últimas décadas (22,23). En el caso de España, la incidencia global de sepsis se ha documentado en 367 casos por 100.000 habitantes al año, incluyendo 104 casos de sepsis grave por 100.000 habitantes al año, incluyendo 44 casos de sepsis atendidos en UCI por 100.000 habitantes al año (24). En un estudio realizado en el año 2008 en el norte del país (25), se estimó que la incidencia acumulada para la población era de 25 casos de sepsis grave atendidos en UCI /100.000 habitantes/año, con una mortalidad en las primeras 48 horas del 14.8%.

El grupo de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (INFURG-SEMES) realizó un estudio epidemiológico en 49 hospitales españoles para evaluar durante un año las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios (18). En el mencionado estudio, la incidencia de sepsis fue del 6,2%, siendo del 3,3% en pacientes menores de 65 años y del 11,1% en pacientes mayores de esa edad. Además, se comparó con un estudio similar realizado por el grupo 10 años antes demostrando un aumento de la prevalencia de las infecciones con un perfil de pacientes de mayor edad, comorbilidad, factores de riesgo para selección de patógenos resistentes y de sepsis. El modelo de infección que con mayor frecuencia presentaban los pacientes sépticos fue la infección respiratoria de vías inferiores, seguida de la infección urinaria y la infección intraabdominal.

El creciente aumento en la incidencia de la sepsis se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios en relación con el envejecimiento poblacional, la infección por patógenos multirresistentes, la generalización de los procedimientos invasivos y los tratamientos quimioterápicos e inmunosupresores (25-29).

1.2.3 Factores de riesgo de sepsis

Existe una amplia población con riesgo de desarrollar sepsis. Se ha documentado que aproximadamente el 50% de los pacientes ingresados en la UCI presentan infección nosocomial en algún momento del ingreso, lo que se ha relacionado con alto riesgo de sepsis (30). Además, los pacientes con bacteriemia con frecuencia desarrollan afectación sistémica de la infección, del mismo modo que se ha relacionado la presencia de hemocultivos positivos con el desarrollo de sepsis, sepsis grave, o shock séptico (31,32).

En un estudio multicéntrico europeo encontraron que la incidencia de hemocultivos positivos se incrementaba en relación a la gravedad de la sepsis, de forma que oscilaba desde el 17% de los pacientes con sepsis hasta el 69% en pacientes con shock séptico (33).

Entre otros factores de riesgo para desarrollar sepsis destaca la edad avanzada. Su incidencia está desproporcionadamente incrementada en pacientes mayores, de forma que la edad se ha documentado como un factor predictor de mortalidad independiente. Además, estos pacientes tienden a fallecer más precozmente durante el ingreso y los supervivientes requieren con mayor frecuencia rehabilitación o cuidados sanitarios crónicos (34).

La sepsis y sus diferentes estadios son frecuentes en presencia de inmunosupresión como ocurre en pacientes con neoplasias, insuficiencia renal, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, insuficiencia hepática o asplenia. Del mismo modo, en los últimos años existe un incremento en diferentes tratamientos inmunosupresores que influyen en el riesgo de desarrollar sepsis. Además del cáncer, existen otras patologías que se han asociado a un mayor

riesgo de padecer de sepsis. Así, la alteración del sistema inmune en la diabetes condiciona un mayor riesgo de presentar infecciones nosocomiales y de desarrollar sepsis (35,36). En un estudio realizado en pacientes críticos se documentó que aquellos en los que se instauraba un control intensivo de la glucemia presentaban un 46% menos de infecciones nosocomiales con respecto a los pacientes en los que el control glucémico era más laxo (37). Así mismo, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se ha descrito que un 48% desarrollan sepsis grave y un 5% shock séptico (38).

Finalmente, varios estudios han confirmado que el riesgo de infección se ve incrementado por factores genéticos. Éstos son generalmente polimorfismos genéticos, aunque en algunos casos se han objetivado defectos monogénicos relacionados con una mayor vulnerabilidad a una infección específica. Los estudios genéticos se han focalizado principalmente en valorar defectos de la producción de anticuerpos, alteraciones de los linfocitos T, fagocitos, natural killer o el complemento. Sin embargo, en los últimos años se han identificado también alteraciones genéticas relacionadas con el reconocimiento de patógenos por el sistema inmune innato, asociándolo con una mayor susceptibilidad a la infección por microorganismos específicos (39).

1.2.4 Mortalidad asociada a sepsis

La sepsis se considera como una patología de alta letalidad, especialmente en las formas graves. Se estima que la mortalidad oscila entre el 10 y el 52% (21,26,40,41), incrementándose en función de la gravedad de la sepsis. Así, la mortalidad para el SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico es

del 7%, 16%, 20% y 46%, respectivamente (7). No obstante, varios estudios han documentado un descenso en la mortalidad en los últimos años (21,26,40,42). Este hecho se ha relacionado con una mayor detección de la sepsis en sus fases más precoces y posiblemente a la implementación de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, a pesar de la adherencia a las guías clínicas existen discrepancias en torno a como dichas guías pueden mejorar la mortalidad (42, 43-45).

La sepsis conlleva además un incremento de mortalidad tras el alta hospitalaria, así como una mayor probabilidad de reingreso y el desarrollo de un nuevo cuadro séptico. La mayor parte de las muertes ocurren en los siguientes 6 meses tras el alta, aunque se estima que el riesgo continúa elevado hasta pasado un año ya que aquellos pacientes que sobreviven presentan mayor probabilidad de ser ingresados por procesos agudos o crónicos en el primer año tras el alta hospitalaria y se asocian a un deterioro de su calidad de vida (46).

1.2.5 Datos epidemiológicos del paciente anciano.

En las últimas décadas el envejecimiento poblacional ha tenido un impacto significativo en la salud pública y en la atención sanitaria. En los países desarrollados el sector de la población anciana es el que ha sufrido una mayor tasa de crecimiento. En España representa actualmente el 20% de la población y se estima que para el año 2050 alcance el 30%. Este incremento porcentual será aún mayor en el grupo de los mayores de 85 años. Estos datos son

superponibles a otros países de nuestro entorno. En Estados Unidos se estima que la población mayor de 90 años se ha incrementado en torno al 42% en la última década (34). Del mismo modo, el consumo de recursos en pacientes mayores de 65 años está aumentando. El uso de UCI se ha incrementado en pacientes mayores de 65 años y se prevé que se incremente aún más en las próximas décadas debido a la mayor esperanza de vida (47,48).

En el caso de los servicios de urgencias, también se ha documentado un incremento progresivo del número de visitas, siendo más acusado en pacientes mayores de 65 años. De hecho se calcula que el paciente anciano representa más del 15% de las consultas a urgencias (49,50). Se sabe que, por lo general, el paciente anciano suele ser de mayor complejidad, asociándose a una mayor realización de pruebas complementarias e interconsultas a otros especialistas, tiempo de estancia en urgencias, y porcentaje de ingreso hospitalario en relación a los adultos más jóvenes, lo que se traduce en un mayor consumo de recursos sanitarios (51). Los modelos de infección más prevalentes en la población mayor de 65 años son la infección respiratoria y urinaria, siendo éstos más frecuentes que en adultos más jóvenes. Así mismo, la infección en los pacientes ancianos se asocian con una mayor diversidad de patógenos y microorganismos resistentes, destacando en especial bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (52). Todos estos aspectos ponen de manifiesto el gran impacto que este sector poblacional, actualmente en ascenso, puede tener en cuanto a la presión asistencial en los servicios de urgencias (53).

Cabe destacar la mayor frecuencia de sepsis en pacientes ancianos en relación con la población adulta más joven (20,23). Martin y cols. (34) publicaron un estudio realizado con los datos al alta hospitalaria en el que valoraron el efecto independiente de la edad en la incidencia, gravedad y el resultado de adultos que presentaban sepsis. En el mencionado trabajo, si bien la incidencia acumulada de sepsis se había incrementado exponencialmente en todos los rangos etarios, cuando se estratificaba por edad el riesgo relativo de sepsis era 13,1 veces mayor en aquellos que tenía más de 65 años. Éstos suponían el 37,3% de los ingresos hospitalarios y el 64,9% de los casos de sepsis, de forma que este grupo etario era el de mayor peso a la hora de valorar el incremento global de la incidencia de sepsis en las últimas décadas. No se objetivaron diferencias significativas basadas en la edad en lo referente a la presencia de disfunción orgánica. Sin embargo, la mortalidad de los pacientes se incrementaba linealmente con la edad, siendo del 27,7% en aquellos pacientes mayores de 65 años y del 17,7% para los menores de esa edad. **(Figura 2)**. Además, el riesgo de muerte era 1,56 veces mayor en pacientes que superaban los 65 años, y tras ajustar por otros factores demográficos en el estudio multivariable, la edad mayor de 65 años presentaba de manera independiente 2,3 veces mayor riesgo de muerte por sepsis. Por otro lado, la estancia media hospitalaria era más corta en los pacientes de mayor edad, aspecto en parte explicado si tenemos en cuenta que los pacientes ancianos presentaban un 26% de más probabilidad de morir en la primera semana de ingreso **(Figura 3)**. Además, era menos probable el alta a su domicilio entre los supervivientes ancianos, incrementándose el uso de

centros de cuidados crónicos, y por tanto mayor probabilidad de institucionalización (54).

Figura 2. Tasa de incidencia y tasa de letalidad para sepsis ajustado y estratificado por deciles de edad.

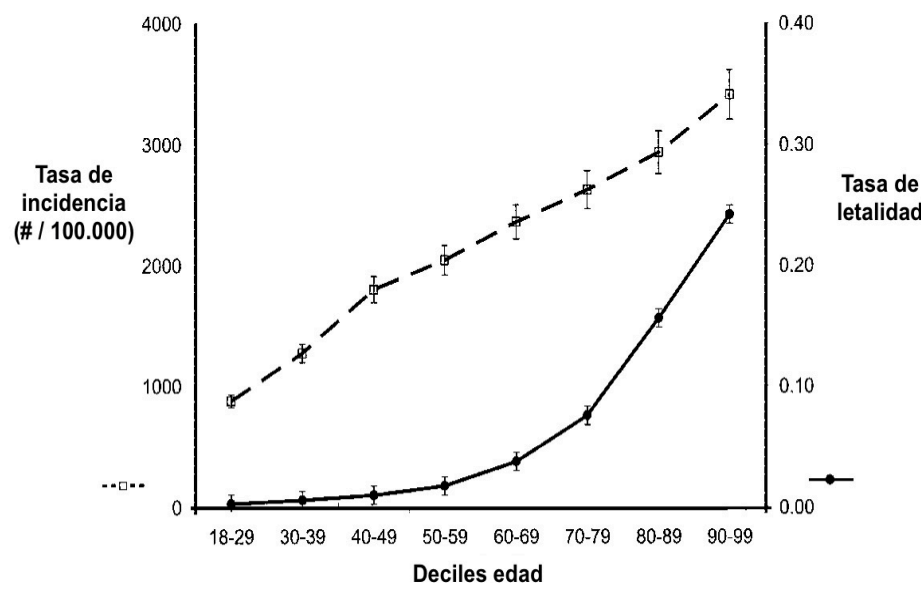


Gráfico obtenido de Martin et al. (34)

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia hospitalaria, estratificado por edad.

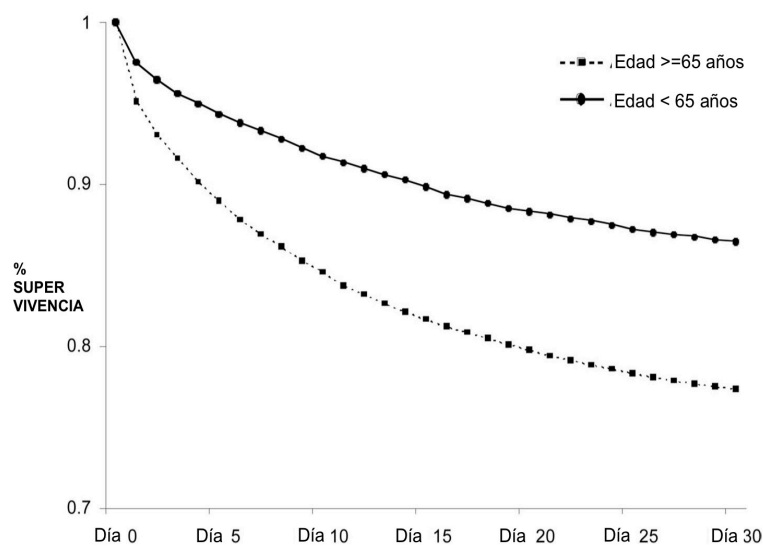


Gráfico obtenido de Martin et al. (34)

Los pacientes ancianos sépticos presentan un mayor riesgo de infección por bacterias GRAM negativas. La sepsis suele estar más asociada a infecciones del aparato respiratorio, seguidas de infecciones genitourinarias, gastrointestinales, infección de piel y partes blandas, y hueso. Los pacientes mayores de 65 años presentan un mayor riesgo de presentar un foco respiratorio y genitourinario como causas de sepsis en comparación con adultos más jóvenes. La neumonía se ha descrito como entidad más frecuente destacando una mayor frecuencia de aislamiento de bacterias GRAM negativas en esta patología (55).

Los pacientes sépticos con frecuencia presentan comorbilidad asociada. En el caso de pacientes ancianos es más frecuente la presencia de varias comorbilidades asociadas, siendo la enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca las patologías más frecuentes. Se ha considerado el índice de comorbilidad de Charlson como una escala con validez pronóstica para la valoración de la comorbilidad en pacientes sépticos, considerándose un índice mayor de 2 como un factor de riesgo de mortalidad en estos pacientes (56,57).

Todos estos datos convierten a este grupo etario en una población de muy alto riesgo. Por tanto, en dicho grupo de edad cobra especial importancia la detección precoz de la sepsis, la toma de muestras para cultivos y el correcto manejo terapéutico desde las fases iniciales.

1.3 BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA SEPSIS

1.3.1. Fisiología de la inflamación.

Nuestro organismo presenta varios mecanismos defensivos frente a las agresiones. Estos mecanismos van desde la protección directa mediante barreras físicas como la piel o el empleo de secreciones con sustancias bioquímicas como la lisozima que incide sobre la pared bacteriana favoreciendo su destrucción, hasta mecanismos más complejos que incluyen las células del sistema inmune, así como el sistema de proteínas de complemento y reactantes de fase aguda. Entre estos últimos destacan algunas como la Proteína C Reactiva (PCR) capaz de fijarse a la proteína C en la superficie del neumococo. Se distinguen 3 tipos de células del sistema inmunológico implicadas en la defensa frente a microorganismos: las células fagocíticas, donde destacan los neutrófilos, la serie monocito-macrófagos y los linfocitos, implicados en la respuesta inmunitaria especializada.

La inflamación supone la respuesta inespecífica inicial ante un estímulo no sólo microbiológico sino químico o incluso mecánico (2). Es una respuesta regulada basada en el equilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios, incluyendo aspectos como la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y destrucción bacteriana, así como la eliminación del tejido dañado. Si el balance de cada uno de los mediadores y la infección es resuelta, se restaurará la homeostasis llevando a la reparación tisular y la curación del proceso infeccioso (58).

La respuesta fisiológica a la infección comienza con el reconocimiento y unión de los componentes microbianos por parte del sistema inmune innato, destacando principalmente los macrófagos y en menor medida los neutrófilos. Este reconocimiento se debe en parte a la unión de los receptores de reconocimiento de patrones o PRR (del inglés *Pattern Recognition Receptors*) localizados en la superficie de la membrana de las células del sistema inmune, con los patrones moleculares asociados a agentes patógenos, conocidos como PAMPs (del inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Bajo el nombre de PAMPs se engloban las endotoxinas de las bacterias GRAM negativas como el lipopolisacárido (LPS) o las exotoxinas de bacterias grampositivas, las cuales están compuestas por peptidoglucanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas, ADN, glucolípidos, fragmentos de la pared celular, enterotoxinas, proteasas, virus y levaduras. El LPS es uno de los estímulos más poderosos y mejor estudiados en la activación del sistema inflamatorio. Se trata de un lipopolisacárido compuesto, formado por un componente antigénico variable (cadena O específica más un oligosacárido) y por una porción mas o menos constante denominada Lípido A. Esta última es una molécula estructuralmente compleja, compuesta por un componente hidrofílico y otro lipofílico. El Lípido A es el responsable de desencadenar la respuesta del huésped frente a infecciones por microorganismos GRAM negativos. Dentro de los receptores PRR de las células del sistema inmune destacan tres familias: la familia de receptores tipo Toll (TLR), la familia de receptor similar a NOD (NLR) y el receptor similar al gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) (59). Uno de más estudiados ha sido el receptor TLR desde que se evidenció la capacidad de unión del TLR-2 de las células inmunes del huésped con los peptidoglucanos de

las bacterias GRAM positivas, así como el TLR-4 con el LPS de las bacterias GRAM negativas (60,61). Otra posibilidad por la que puede iniciarse la respuesta inmune incluye el reconocimiento de diversos componentes microbianos por los receptores TREM-1 (del inglés *triggering receptor expressed on myeloid cell*) y MDL-1 (del inglés *myeloid DAP12-associatinglectin*) (62).

La unión de los receptores de superficie de las células del sistema inmune con los diversos componentes microbianos van a desarrollar una respuesta rápida, muy amplificada, en la cual la cascada de citoquinas, el complemento, la coagulación y la cascada fibrinolítica se activan en conjunto por la activación de los macrófagos y las células endoteliales. La unión a los TLR induce la activación de mediadores intracelulares (proteína kinasas y NFκB) que inician los procesos de transcripción génica de diversos genes proinflamatorios, donde destaca el TNFα, el cual es sintetizado en forma de pre-proteína, que posteriormente es fragmentada a nivel citoplasmático para finalmente ser excretada como TNFα maduro. Otra citoquina proinflamatoria sintetizada en respuesta a su transcripción por la unión a los TLR es la interleukina 1 (especialmente IL-1β), así como otras quimiocinas donde destacan la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1 del inglés *intercellular adhesion molecule-1*), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1 del inglés *vascular cell adhesion molecule-1*) y el óxido nítrico (63). Dentro de los mediadores proinflamatorios más importantes van a destacar el TNFα y la IL-1β. Ambos van a ocasionar efectos biológicos muy marcados, fundamentales para el desarrollo del proceso inflamatorio, cuyo objetivo es llevar al reclutamiento de neutrófilos y macrófagos. (**Tabla3**).

Tabla 3. Efectos biológicos del TNF α y la IL-1 β .	
TNF α	IL-1 β
Estimulación de síntesis de IL-1, IL-6, IL-8, leucotrienos, tromboxano A2 y prostaglandinas.	Estimula la síntesis de TNF α , IL-6, IL-8, PGE2, Leucotrieno B4, además de su propia síntesis.
Estimula la producción de monocitos e induce su activación	Induce la producción de GM-CSF, incrementando el número de células precursoras de la médula ósea.
Activa la cascada de la coagulación y sistema del complemento.	Estimula la marginación de neutrófilos activados.
Activación del endotelio mediante moléculas de adhesión.	Estimula la expresión de genes para colagenasas y fosfolipasas que participan en los mecanismos de daño celular.
Alteración del tono vascular y su permeabilidad.	Aumenta las concentraciones plasmáticas de Factor Activador Plaquetario (PAF), favoreciendo la actividad procoagulante endotelial.
Incrementa la producción de neutrófilos por la médula ósea, estimula su marginación y migración transendotelial y estimula su degranulación.	Estimula la síntesis de proteínas de fase aguda.
Estimula la síntesis a nivel hepático de proteínas de fase aguda.	Estimula la liberación de hormonas hipofisarias.
Estimula el catabolismo proteico y la gluconeogénesis.	Produce fiebre, anorexia y alteraciones hemodinámicas por inducción de síntesis de Oxido Nítrico.
Tabla con información obtenida de Cinel et al. (63), Van der Poll et al. (65) y Pruitt et al. (66)	

Tras ser activados los neutrófilos, también llamados polimorfonucleares (PMN), van a expresar moléculas de adhesión, ocasionando fenómenos de rolling, adhesión a la pared endotelial, diapédesis, quimiotaxis, penetración de la pared vascular y migración transendotelial, lo que le va a permitir su desplazamiento hacia el foco de lesión (64). Esto va a ser posible ya que el

endotelio activado por los mediadores proinflamatorios va a expresar a nivel de la membrana celular moléculas de adhesión en la superficie que atraen a los leucocitos. Tres familias de moléculas de adhesión son responsables de estos fenómenos. La primera, la familia de las selectinas está compuesta por la selectina E (ELAM 1), selectina L (L ECAM) y la selectina P (GMP-140); la segunda, la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF) compuesta principalmente por VCAM-1 (molécula de adhesión intercelular); y la tercera, la familia de las integrinas (CD11 y CD18). Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, antiadherente y vasodilatador. Sin embargo, cuando son activadas en un contexto inflamatorio expresan propiedades procoagulantes y proadhesión celular, tanto plaquetaria como leucocitaria, estimulando la cascada de la coagulación y provocando fenómenos trombóticos locales. Por otro lado, la liberación de mediadores proinflamatorios por los neutrófilos en el foco de infección va a ser la responsable de los signos característicos de la inflamación local, como la vasodilatación que causa calor y rubor, así como un aumento de la permeabilidad microvascular causante del edema, con alta concentración proteica. Este proceso está estrechamente regulado por una mezcla de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios secretados por los macrófagos estimulados por la invasión bacteriana (65,66).

Como mediadores antiinflamatorios y reguladores del proceso inflamatorio destacan aquellas citoquinas inhibitorias de la producción de TNF α y la IL-1 β . Tales mediadores antiinflamatorios suprimen el sistema inmune mediante la inhibición de la producción de citoquinas por las células

mononucleares y las células T helper monocito-dependiente. Entre los mediadores antiinflamatorios destacan el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y los receptores solubles de citoquinas y endotoxinas. Además, algunas de las citoquinas liberadas (IL-4, IL-6, IL-10, factor de crecimiento transformador beta [TGF- β]) ejercen efectos antiinflamatorios, como la reducción de la síntesis de IL-1 y TNF- α por parte de las células mononucleares en respuesta a la endotoxina. Sin embargo, el efecto de algunos de estos mediadores puede no ser únicamente antiinflamatorio. Así, tanto la IL-10 como IL-6 van a ser también capaces de estimular la función de células B (proliferación, secreción de inmunoglobulinas) y promover el desarrollo de células T citotóxicas (67).

Caben destacar también los mecanismos neurológicos de regulación de la respuesta inflamatoria, denominado también como reflejo neuroinflamatorio (68). El sistema nervioso central (SNC) recibe información sobre las invasiones de los microorganismos a través de dos vías. En primer lugar, los impulsos aferentes a lo largo de los nervios nociceptivos y vagales transmiten rápidamente las señales desde los tejidos locales inflamados hasta el hipotálamo y el tronco del encéfalo, donde pueden activar el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), el sistema nervioso autónomo y el centro termorregulador hipotalámico. En segundo lugar, los mediadores que se transportan en la sangre (IL-1 β , TNF, IL-6, interferones, prostaglandina E2) pueden atravesar la barrera hematoencefálica y transportarse de forma pasiva hasta alcanzar el hipotálamo (69). Por otro lado, la respuesta eferente se realiza también a través del nervio vago por tres vías (sistema HHS, simpático y parasimpático) que estimulan los nervios espláncnicos en el plexo celiaco lo

que induce la producción y liberación de norepinefrina en el bazo y de acetilcolina en un subconjunto de linfocitos T CD4+. La acetilcolina actúa sobre los receptores colinérgicos $\alpha 7$ de los macrófagos inhibiendo la liberación de citoquinas proinflamatorias (70). Estos hechos contribuyen, por tanto, a regular el proceso inflamatorio dentro de la sangre circulante y estimulan el centro termorregulador para mejorar la actividad antimicrobiana aumentando la temperatura corporal (71,72). Se ha constatado en modelos animales sépticos que la interrupción de este reflejo neuroinflamatorio realizando vagotomía incrementa la susceptibilidad al shock endotoxémico, lo que va a favor del papel de la estimulación a través del nervio vago de los receptores colinérgicos que intervienen en la atenuación de la inflamación (68).

1.3.2. Fisiopatología de la sepsis.

La inflamación localizada como respuesta fisiológica a la infección es un proceso adecuadamente controlado y limitado al foco de lesión. Sin embargo, la consecuencia de una inflamación exagerada es el daño tisular y la muerte celular por necrosis que da lugar a la liberación de moléculas, llamadas patrones moleculares asociadas a daño o alarminas, que perpetúan la inflamación al actuar sobre los mismos receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que se activan por patógenos (73). Esta pérdida de control local, o una respuesta exagerada, se traduce en manifestaciones clínicas anormales que son englobadas bajo el término de SIRS. Bone y cols. (74) propusieron tres estadios para explicar el desarrollo del SIRS. En el **estadio I**, en respuesta a una agresión, se producen citoquinas que ponen en marcha

un mecanismo local con liberación de mediadores destinado a la curación de heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario. Si la agresión es de suficiente magnitud evoluciona al **estadio II**, caracterizado por la liberación a la circulación de citoquinas como el $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e IL-6 . Esto estimula un mayor reclutamiento de macrófagos y plaquetas. En esta etapa se presentan los signos clínicos y analíticos que ponen de manifiesto la activación de la cascada inflamatoria. Puede presentarse fiebre y se estimula a la hipófisis, para liberar hormonas relacionadas con el estrés, y a el hígado, para sintetizar reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Esta respuesta es controlada por la liberación de sustancias con efecto antiinflamatorio (receptores solubles de TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10). Esta situación se mantiene hasta que ocurre la reparación tisular, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura. Sin embargo, en el caso de que no fuera así, surge el **estadio III**, iniciándose una respuesta sistémica masiva (SIRS), disparándose la producción de mediadores proinflamatorios que llevan a la activación sostenida del sistema retículoendotelial, pérdida de la integridad microvascular, y disfunción de órganos distantes al sitio de la agresión inicial. Cabe destacar que en la activación del endotelio existe una liberación marcada de óxido nítrico como potente vasodilatador, el cuál actúa como mediador clave en el desarrollo del shock séptico.

1.3.2.1 Alteraciones de la coagulación

Otro importante aspecto de la sepsis es la alteración del balance procoagulante-anticoagulante con un incremento a favor del primero. El lipopolisacárido es capaz de estimular las células endoteliales produciendo factor tisular y activar la coagulación, lo que lleva a la conversión de fibrinógeno en fibrina y a la formación de un trombo microvascular que amplificará el daño tisular. Los factores anticoagulantes (proteína C, proteína S, antitrombina III e inhibidor del factor tisular) actuarán como moduladores de la coagulación. El mecanismo anticoagulante comienza cuando la trombina α se une a la trombomodulina para activar la proteína C, quien se une al receptor endotelial (75). Esto produce una activación de la proteína C que inactiva a factor Va, VIIIa e inhibe la síntesis del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) (76-78). Además, la proteína C activada disminuye la apoptosis, la adhesión de leucocitos y la producción de citoquinas (79-81). Sin embargo, en la sepsis se ha constatado una disminución los niveles de estos factores anticoagulantes (82); de hecho el lipopolisacárido y el TNF- α son capaces de inhibir la síntesis de trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C, lo que deteriora la activación de la proteína C y, por tanto, la fibrinólisis (83). A su vez la respuesta procoagulante se amplifica por fenómenos de isquemia e hipoxia tisular que liberan factor tisular e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (84). De esta forma, las alteraciones en la coagulación van a estar muy presentes en el proceso séptico. De hecho, se considera que la sepsis grave está casi invariablemente asociada a alteraciones de la coagulación y conlleva frecuentemente a la coagulación intravascular diseminada (85). Las moléculas

que van a actuar como nexo de unión entre el proceso inflamatorio y la coagulación se conocen como receptores de la proteasa activada (PARs del inglés *Protease-activated receptors*). Entre ellos destaca el subtipo 1 (PAR1) con un papel más relevante en la sepsis, ya que ejerce un efecto citoprotector cuando es activado por la proteína C o por bajas dosis de trombina. Sin embargo, ejerce un papel deletéreo en la función de barrera endotelial cuando es activado por altas dosis de trombina (86). Según los últimos estudios, parece que el efecto protector de la proteína C en animales con sepsis depende más de su capacidad para activar a PAR1 que de sus propiedades anticoagulantes (87).

1.3.2.2 Inmunosupresión en las fases avanzadas de la sepsis

Otro tipo de alteraciones que se han evidenciado en la sepsis están relacionadas con la inmunosupresión, siendo un hecho habitualmente asociado a fases avanzadas. Se observa frecuentemente en pacientes que sobrevivieron a las fases más precoces de la sepsis, pero que se mantienen dependientes de cuidados intensivos. Estos pacientes mantienen habitualmente la infección activa a pesar de la terapia antimicrobiana, o bien presentan una reactivación de infecciones virales latentes (88-90). En pacientes sépticos existen hallazgos consistentes de inmunosupresión, incluyendo la pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y una predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales. La actividad de las células TCD4+ está regulada por la secreción de citoquinas, cuyos efectos son antagónicos.

Durante la activación en el proceso inflamatorio van a diferenciarse en dos subpoblaciones. Por un lado se diferencian en linfocitos helper tipo 1 (Th1), con capacidad para secretar citoquinas con propiedades proinflamatorias, que incluyen el TNF α , IL-1 β , interferón γ y la IL-2 entre otros, y otra subpoblación denominados linfocitos helper tipo 2 (Th2), con capacidad productora de citoquinas antiinflamatorias (como IL-4 e IL-10 entre otras). Los factores que determinan que tipo de respuesta provocan en las células T, Th1 ó Th2 no son conocidos, pero pudiera influir el tipo de patógeno, la cantidad de inóculo bacteriano y el foco de infección (91,92). Heidecke y cols. (93) examinaron la función de los linfocitos T en pacientes con peritonitis. Los resultados evidenciaron una disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias de la subpoblación de linfocitos Th1, y sin embargo existía un incremento en la producción de citoquinas antiinflamatorias en la subpoblación Th2. Estos hallazgos se han relacionado con la presencia de anergia. A su vez los defectos en la proliferación y secreción de citoquinas por los linfocitos T se han correlacionado con la mortalidad (92).

En relación con esta inmunosupresión se ha documentado una reducción de la expresión del HLA-DR en células mieloides. Múltiples estudios corroboran una menor respuesta a patógenos por parte de los leucocitos en pacientes sépticos. En los últimos años se han documentado en estudios postmortem un marcado deterioro funcional de células esplénicas en pacientes que fallecieron en la UCI por sepsis. Además, se han evidenciado datos de inmunosupresión en bazo y pulmones, donde existe un incremento en la expresión de ligandos de receptores inhibidores de células T (88), así como una mayor apoptosis en linfocitos CD4+, linfocitos B y células foliculares

dendríticas, lo cual se relaciona con la inmunosupresión (94,95). Del mismo modo, la regulación epigenética de la expresión de genes podría contribuir también a la inmunosupresión de la sepsis (96).

1.3.2.3 Efectos sistémicos de la sepsis

Todas estas alteraciones de la respuesta inflamatoria acontecen en pacientes sépticos y conllevan el desarrollo de daño celular y secundariamente tisular, que se vuelve generalizado mostrándose como el precursor del fallo orgánico. No se conoce el mecanismo exacto de daño celular. No obstante, existe evidencia en autopsias de una extensa lesión celular en el parénquima y en el endotelio vascular. Se han propuesto algunos mecanismos que pretenden explicar este daño celular: la isquemia tisular, la lesión citopática directa por mediadores proinflamatorios y la inducción de apoptosis.

- 1. Isquemia tisular.** Como ya se ha comentado anteriormente, con frecuencia la sepsis es causa de lesión endotelial en la microcirculación, como consecuencia de la interacción entre las células endoteliales y los leucocitos. Estas lesiones reducen el área de intercambio tisular de oxígeno, lo que se traduce en hipoxia tisular que ocasiona isquemia. El incremento de la adherencia endotelio-neutrófilo induce la secreción de enzimas líticas y sustancias vasoactivas (óxido nítrico, la endotelina etc...) al medio extracelular, el cual ejercería el daño endotelial (97). Al mismo tiempo cabe destacar que existe una menor capacidad deformativa en los

hematíes durante la sepsis, lo que dificulta su tránsito a través de la microcirculación, contribuyendo a la hipoxia tisular (98)

2. Daño citopático. Existen datos que sugieren que la muerte celular ocasionada en la sepsis está raramente asociada a alteraciones cardíacas o renales inducidas por este proceso. Es más, el grado de lesión celular no parece correlacionarse con la gravedad de la disfunción orgánica que acontece en la sepsis (99). Los mediadores proinflamatorios producidos durante la sepsis pueden causar disfunción mitocondrial como consecuencia del estrés oxidativo y otros mecanismos que deterioran el uso celular de oxígeno (100). Además, este daño mitocondrial favorece la liberación de alarminas al medio extracelular, como ADN mitocondrial y formil péptidos, capaces de activar a los neutrófilos y causar nuevas lesiones tisulares (101).

3. Apoptosis. Es la muerte celular programada, y supone el principal mecanismo de eliminación de células viejas o disfuncionantes, así como el proceso dominante por el cual finaliza el proceso inflamatorio una vez que la infección ha sido resuelta. Durante la sepsis las citoquinas proinflamatorias retrasan la apoptosis en macrófagos y neutrófilos activados, de modo que prolongan o aumentan la respuesta inflamatoria, contribuyendo al fallo multiorgánico. Además, en la sepsis también se induce la apoptosis de linfocitos y células dendríticas, disminuyendo la eficacia

de la respuesta inmune así como el aclaramiento de microorganismos. La magnitud de la apoptosis en linfocitos se correlaciona con la gravedad de la sepsis y el grado de inmunosupresión. Por otro lado, se ha observado en varios estudios en animales que la inhibición de la apoptosis linfocitaria tiene capacidad protectora de disfunción orgánica y muerte (102).

1.3.3. Factores asociados al desarrollo de sepsis.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se desconoce exactamente por qué la respuesta inmune, que habitualmente se mantiene localizada, a veces se disemina más allá del entorno local ocasionando la sepsis. Sin embargo, parece que existen muchos factores que pueden influir en ello, entre los que destacan el efecto directo del microorganismo, el exceso de liberación de mediadores proinflamatorios, la activación del complemento y la presencia de factores genéticos.

Algunos productos bacterianos como exotoxinas, y especialmente algunos componentes de la membrana celular bacteriana como la endotoxina de los bacilos GRAM negativos, parecen favorecer el desarrollo de sepsis. Existe evidencia de la existencia de endotoxinas en la sangre de pacientes sépticos, y sus niveles parecen relacionarse con la evolución a disfunción multiorgánica y shock. Además, se ha documentado la reproducción de muchos aspectos de la sepsis tras su infusión en humanos, llevando a la trombosis microvascular y la producción de sustancias vasoactivas (103,104).

Por otro lado se tiene evidencia de niveles de TNF α más elevados en pacientes sépticos con shock, y se ha documentado en estudios con animales un efecto protector de los anticuerpos anti-TNF α . Estos datos contribuyen a pensar que el exceso de mediadores proinflamatorios puede contribuir a la progresión hacia sepsis en pacientes infectados (105-108).

Cabe destacar que, si bien la cascada de activación del complemento tiene un efecto beneficioso en la eliminación de microorganismos, existe evidencia que le otorga un papel importante en el desarrollo de la sepsis y se ha documentado una disminución de la mortalidad en animales al administrar inhibidores de su activación, como el receptor del fragmento 5^a del complemento (C5aR) o el fragmento del complemento 1 inhibidor (C1 inhibidor) (109-113).

Así mismo, se ha descrito una susceptibilidad genética que puede favorecer el desarrollo de la sepsis. Varios investigadores han encontrado asociaciones entre el resultado y un polimorfismo de nucleótido único (PNU) en pequeños grupos de pacientes muy graves. Aunque los resultados de estos estudios han sido muy variables parece que algunos PNU se asocian a una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana o con el riesgo de desarrollar sepsis grave y/o muerte, al menos en algunos grupos étnicos. Se observó que una PNU en el gen de la IL-1 β se asociaba con una mayor mortalidad, aunque estos resultados han sido reproducidos completamente sólo en 3 estudios (114).

1.3.4. Consecuencias orgánicas de la sepsis.

La lesión celular ocasionada en el contexto del desbalance de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios con frecuencia progresa ocasionando una disfunción orgánica. Aunque los mecanismos que subyacen a la insuficiencia de órganos en la sepsis no se han dilucidado del todo, el déficit de oxigenación del tejido desempeña un papel clave. Varios factores como la hipotensión, la disminución de la deformabilidad de los hematíes y la trombosis microvascular contribuyen a una menor liberación de oxígeno en el shock séptico (86). Además, la inflamación puede causar disfunción endotelial vascular, acompañada de la muerte celular y de la pérdida de integridad de la barrera endotelial, lo que provoca edema subcutáneo y daño tisular. Por otra parte, las mitocondrias dañadas liberan al espacio extracelular alarminas, ADN mitocondrial y péptidos formilo que pueden activar los neutrófilos y causar una mayor lesión del tejido (101). Debido a que la diana de la lesión radica fundamentalmente en la microvasculación ningún órgano está libre de las consecuencias de la sepsis. Entre los órganos que se afectan con mayor frecuencia destacan los siguientes:

- 1. Aparato circulatorio.** La hipotensión como consecuencia de la vasodilatación es una de las afecciones circulatorias mas graves en la sepsis. La lesión endotelial favorece la liberación de vasodilatadores como la prostaciclina y el óxido nítrico. Este último parece tener un papel fundamental en el proceso de vasodilatación relacionado con el shock (115). Otro factor que favorece la persistencia de la vasodilatación radica en la hormona antidiurética o

vasopresina. Existen estudios que relacionan niveles bajos de vasopresina en pacientes con shock séptico en comparación con aquellos con shock cardiogénico (116). Sin embargo, la vasodilatación no es la única causa de hipotensión en la sepsis. La redistribución del volumen intravascular puede actuar como causa de la hipotensión. Esto es debido al incremento de la permeabilidad endotelial y a una disminución del tono vascular arterial. Otros aspectos que contribuyen a las alteraciones circulatorias de la sepsis incluyen el deterioro de la función ventricular sistólica y diastólica debido a la liberación de sustancias depresoras miocárdicas (117), la baja sensibilidad de respuesta vascular que conlleva a una incapacidad para la distribución sistémica de la sangre en los diferentes órganos, el descenso en el número de capilares funcionales (118), y a la inducción de cambios fenotípicos en las células endoteliales, como consecuencia de la interacción entre la célula endotelial y los componentes de la pared bacteriana que llevan a una activación difusa endotelial y, por tanto, a un extenso edema rico en proteínas (119).

2. **Pulmón.** El incremento en la permeabilidad capilar propio de la sepsis produce un edema pulmonar a nivel intersticial y alveolar. Además, la activación de los neutrófilos amplifica la lesión en la membrana alveolocapilar. Como consecuencia se produce un edema pulmonar que produce una discordancia entre la ventilación y la perfusión que favorece la hipoxemia. La manifestación clínica de

estos efectos es lo que se conoce como síndrome de distrés respiratorio (120,121).

3. *Tracto gastrointestinal.* Como consecuencia de las alteraciones circulatorias pueden existir a nivel intestinal una pérdida de su función como barrera, favoreciendo la translocación de bacterias y de endotoxinas hacia la circulación sistémica, lo que termina prolongando la respuesta séptica (122).

4. *Hígado.* El sistema retículoendotelial del hígado actúa normalmente como primera línea de defensa en la eliminación de la bacteria y de sus productos una vez entraron través del sistema portal. La disfunción hepática puede evitar la eliminación de endotoxinas entéricas y productos bacterianos, lo que imposibilita la respuesta local adecuada de citoquinas y permiten que estos posibles productos dañinos difundan por la circulación sistémica (121).

5. *Riñón.* La sepsis se acompaña frecuentemente de insuficiencia renal aguda, incrementándose la mortalidad en los pacientes que la desarrollan. Aunque las causas no son bien conocidas, la necrosis tubular secundaria a hipoperfusión parece perfilarse como una posible causa. También la hipotensión sistémica, la vasoconstricción renal, la liberación de citoquinas y la activación de neutrófilos podrían contribuir a la lesión renal (120,121).

6. **Sistema nervioso.** La alteración más frecuente en el sistema nervioso central (SNC) es la encefalopatía. A pesar de que su patogénesis no es muy conocida probablemente sea multifactorial, atribuyéndose a cambios metabólicos y a alteraciones de la señalización secundaria a mediadores inflamatorios (123). Por otro lado, la disfunción de la barrera hematoencefálica podría contribuir permitiendo una mayor infiltración de leucocitos, una mayor exposición a sustancias tóxicas y al transporte activo de citoquinas a través de la barrera. Probablemente la disfunción mitocondrial y la insuficiencia microvascular sean aspectos que influyan en las alteraciones funcionales del SNC (124).

1.4 PARTICULARIDADES DE LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE ANCIANO

1.4.1. Teorías del envejecimiento.

El envejecimiento es una consecuencia inevitable en la vida. Existen diferentes teorías que intentan explicar la causa de este envejecimiento. Una de las teorías hace referencia al progresivo acortamiento de los telómeros. Existe un cierto consenso en que se trata de un proceso poligénico con influencia de variables dependientes del entorno (125,126). El envejecimiento estaría en parte genéticamente determinado por la acumulación de mutaciones que favorecerían la expansión de células terminalmente diferenciadas disminuyendo su capacidad de replicación y capacidad reparativa. Otra teoría hace referencia al estrés oxidativo, de forma que los animales homeotérmicos

como los mamíferos precisarían de una mayor actividad metabólica que exigiría un alto nivel de metabolismo oxidativo (127). La generación de reacciones oxidativas tendrían la capacidad de dañar tejidos favoreciendo su envejecimiento. El principal productor de reacciones oxidativas se localiza en la respiración mitocondrial. Se ha documentado disfunción y daño mitocondrial en células envejecidas que sugieren esta hipótesis. También se ha planteado como teoría aquella que sugiere que existiría una selección natural a favor de el uso energético para la regulación de la termogénesis y la fertilidad sobre la capacidad reparativa. Desde ese punto de vista existiría una presión selectiva en la que se sacrificaría la longevidad a favor de la supervivencia inmediata y el mantenimiento de la capacidad reproductiva en sujetos jóvenes (128). Por otro lado, otra teoría hace referencia a una situación de inflamación crónica que favorecería el daño tisular como consecuencia de infecciones repetidas.

En cualquier caso, el envejecimiento forma parte de nuestra evolución y conlleva una serie de cambios, considerados como fisiológicos, que hacen que la respuesta a la infección del organismo anciano sea diferente a la de los sujetos más jóvenes (129).

1.4.2. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento.

El proceso de envejecer se caracteriza fundamentalmente por una pérdida en los mecanismos de reserva del individuo, con la consiguiente mayor vulnerabilidad y facilidad para claudicar ante cualquier tipo de agresión. Los cambios que tienen lugar a lo largo del tiempo se producen por tres vías. La primera, inevitable y universal, suele ser calificada como fisiológica y se deriva

simplemente del desgaste inherente al uso de los diferentes órganos y sistemas (**Tabla 4**). La segunda, tiene su origen en las secuelas de enfermedades, accidentes e intervenciones quirúrgicas acaecidas a lo largo de la vida; son los denominados cambios patológicos. Por último, la tercera vía tiene que ver con el tipo de vida que uno ha llevado; son los cambios ambientales (tipo de alimentación o de actividad física, hábitos tóxicos, contaminación, etc...), incluyendo las consecuencias de los diferentes factores de riesgo a los que el individuo ha estado sometido a lo largo de su vida (130).

Tabla 4. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento.

- Menos reserva fisiológica y mas facilidad de claudicar ante cualquier infección.
- Disminución de mecanismos inflamatorios.
- Pérdida de propiedades bacteriostáticas.
- Aumento de la adherencia bacteriana y mayor facilidad de diseminación bacteriana.
- Hipoperfusión tisular.
- Disminución de la acidez gástrica.
- Incompetencia del cardias.
- Formaciones diverticulares colónicas.
- Pérdida de la elasticidad pulmonar.
- Disminución de la velocidad del moco traqueal.
- Disminución del reflejo antitusígeno.
- Debilitamiento de la barrera defensiva primaria (piel y mucosas).
- Calcificación y esclerosis valvular.
- Agrandamiento prostático.
- Deficiencia estrogénica.
- Pérdida de la concentración y acidificación urinaria.

Tabla de elaboración propia

Al mismo tiempo el envejecimiento determina modificaciones progresivas en los cuatro grandes parámetros relacionados con la farmacocinética de cualquier fármaco: absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Estas modificaciones tienen lugar sistemáticamente con carácter fisiológico en todos los sujetos, y particularmente puede presentar un amplio margen de variabilidad en función de la patología específica de cada sujeto, de sus hábitos de vida o dependiendo de la existencia o no de factores de riesgo asociados (130). (Tabla 5).

Tabla 5. Modificaciones farmacocinéticas asociadas al envejecimiento.
ABSORCIÓN : Disminución de la absorción. Es el parámetro menos afectado por la edad
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del PH gástrico. • Disminución del área de superficie en el intestino delgado. • Disminución del flujo sanguíneo esplácnico. • Disminución de la motilidad y vaciamiento gástrico.
METABOLISMO
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del flujo sanguíneo hepático y de la metabolización de fármacos • Disminución de la actividad enzimática causando incremento de la semivida de fármacos metabolizados vía citocromo P450.
DISTRIBUCIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la masa corporal y aumento de la semivida de fármacos liposolubles. • Disminución del agua corporal total con incremento de la concentración de fármacos hidrosolubles. • Malnutrición, hipoproteinemia e incremento de la fracción libre de fármacos.
ELIMINACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del filtrado glomerular y aumento de la semivida de fármacos de eliminación renal.
Tabla de elaboración propia

Otro aspecto es que el anciano está más sometido a otro tipo de factores de riesgo, como son un estado nutricional defectuoso, la presencia frecuente de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva, la insuficiencia renal o el deterioro cognitivo y otras enfermedades neurodegenerativas, o el consumo habitual de un número elevado de fármacos. Además, el anciano es también protagonista habitual de otra serie de factores de riesgo de carácter social, tales como la pobreza, el aislamiento, la frecuentación de un medio hostil con alto grado de contaminación (residencias u hospitales), condiciones higiénicas inadecuadas, etc...

1.4.3. Modificaciones inmunológicas asociadas al envejecimiento.

Todos estos cambios aumentan la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades infecciosas en el anciano. Si tomamos en consideración la ecuación cuyo numerador está constituido por el grado de agresión a que está sometido el individuo y su denominador los mecanismos defensivos de los que dispone, ambos se modifican en sentido negativo. Así, con la edad aumenta la posibilidad de que el sujeto esté expuesto a mayor número de microorganismos, que ven facilitado su acceso por un debilitamiento de la barrera defensiva primaria (adelgazamiento de la epidermis, pérdida de células en las diferentes mucosas del organismo, disminución de las secreciones glandulares cutáneas y mucosas, peor vascularización,...). Por otro lado, cabe destacar la existencia de un deterioro en lo que respecta a la respuesta inmunológica. Se admite que, incluso en situaciones de salud, con la edad

tiene lugar una disminución en la respuesta inmune tanto en la inmunidad celular como humoral, conocida como *inmunosenescencia* (129).

Las defensas inmunológicas descienden dependiendo del sustrato genético del individuo, el tipo de vida asociado a estados inflamatorios, los patógenos microbiológicos, factores nutricionales y múltiples elementos del entorno (126). Varios estudios han demostrado alteraciones funcionales relevantes en la inmunidad celular. Esta alteración del sistema inmune asociada a la edad es responsable del incremento de la incidencia o la gravedad de patógenos intracelulares como las micobacterias o la listeriosis. Uno de las alteraciones mas notables es la pérdida gradual de linfocitos T, en especial CD8 y en menor medida CD4. Si bien el timo supone un órgano esencial para la maduración de linfocitos T y en su diferenciación en CD4 y CD8, su actividad es máxima durante la embriogénesis y posteriormente durante la infancia. Durante la pubertad y en los años posteriores comienza el periodo de involución de forma que con el envejecimiento termina presentando infiltración grasa. No obstante, existe evidencia que sugiere que la maduración de células T en el timo continúa ocurriendo en adultos e incluso en ancianos aunque en menor cuantía (131). La principal consecuencia de la involución tímica surge de la pérdida gradual del repertorio de linfocitos T capaces de responder frente a nuevos antígenos. Esto deteriora en el anciano la capacidad de clonación y adaptación inmune frente a infecciones sistémicas por nuevos microorganismos (132,133). Esta pérdida de linfocitos T naive es parcialmente compensada por el incremento de los linfocitos T CD8 de memoria que permiten al anciano responder frente a patógenos microbianos previamente

reconocidos. Sin embargo, estas células van a presentar una capacidad limitada de proliferación y expresión de moléculas estimuladoras (134), así como un deterioro de la señalización intracelular en las células T tras la interacción con la célula presentadora de antígenos (135).

Por otro lado existen alteraciones en la inmunidad humoral asociados al envejecimiento. Las poblaciones de linfocitos B y de células plasmáticas descienden con la edad, mientras los niveles de inmunoglobulinas aumentan. Este fenómeno de expansión de anticuerpos parece relacionarse con linfocitos B1 en respuesta al estímulo de la IL-6. Estos anticuerpos se caracterizan por una mayor capacidad para reaccionar frente a autoantígenos, lo que conlleva a una mayor presencia de patologías autoinmunes (136). Sin embargo los anticuerpos generados a partir de los linfocitos B2, como consecuencia de la interacción con linfocitos T, presentan una mayor afinidad. Con la edad se ha documentado un deterioro de esta población linfocitaria en parte por la disfunción de las células T helper, un fenómeno también asociado al envejecimiento (137). Como consecuencia de estas alteraciones existe un empeoramiento de la capacidad para responder rápida y eficazmente frente a nuevos antígenos, mientras que la capacidad de respuesta a antígenos previamente reconocidos se mantiene intacta (129).

En relación con las alteraciones de la inmunidad innata en el envejecimiento cabe destacar que, pese a que se han objetivado alteraciones funcionales, los mecanismos de respuesta inmune están aceptablemente mantenidos incluso en edades extremas. El número de neutrófilos, la actividad de la población de monocitos/macrófagos, células dendríticas, natural killer, y

los distintos factores del complemento están aceptablemente conservados. No obstante, se han identificado algunas alteraciones funcionales que implican defectos en la eliminación de microorganismos (138,139). Estos incluyen algunos como la generación de superóxidos y un excesiva apoptosis en neutrófilos, o una reducción de la producción de óxido nítrico y peróxido de hidrógeno en macrófagos (129,138). Por otro lado, pese a que con la edad la población de natural killer mantiene su funcionalidad aceptablemente conservada, existe alguna evidencia que sugiere un empeoramiento de su actividad lítica. Sin embargo, esta relativa pérdida de eficacia es compensada incrementando numéricamente su población (140).

La respuesta de las citoquinas parece modificarse en los pacientes ancianos. Existen factores externos como la pobre nutrición, la comorbilidad o el tipo de test para su medición que actúan como factores de confusión a la hora de establecer claramente las modificaciones en la producción de citoquinas asociados al envejecimiento. Se ha documentado un incremento en general de IL-6 con la edad, al mismo tiempo parece existir una disminución de la producción de IL-4 por linfocitos T CD4 que se compensa con una mayor producción a partir de linfocitos T CD8 y natural killer (133,139). La producción de citoquinas inhibitoras de la IL-1 y TNF α , como el receptor antagonista de IL-1 y el receptor soluble de TNF, se encuentran incrementados con la edad (141,142). Estos aspectos se cree que puedan influir en el hecho de que, por lo general, la respuesta proinflamatoria se encuentra incrementada en ancianos frente a adultos más jóvenes. Este aspecto podría reflejarse en una progresiva dificultad para la eliminación de microorganismos, así como en una disfunción

en la atenuación de la señal inflamatoria inducida por citoquinas contrarreguladoras como la IL-10 (129).

En los que respecta a las modificaciones del sistema de la coagulación asociados al envejecimiento cabe destacar la importancia que tienen en el desarrollo de la sepsis. El sistema de la coagulación es un complejo sistema exquisitamente regulado, pero como consecuencia de la inflamación sistémica se produce un efecto procoagulante que se corresponde recíprocamente con los efectos proinflamatorios que activan la coagulación. Está ampliamente demostrado que la edad se relaciona con un incremento del riesgo de trombosis y tromboembolismo. Se ha objetivado un incremento de factores que intervienen en la coagulación en relación a la edad avanzada (fibrinógeno, factores VII, VIII, IX) (143,144). Además, se ha documentado un exceso de producción de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), lo que podría contribuir al déficit de eliminación de fibrina en estos pacientes (145). Por otra parte, los niveles de dímero-D se incrementan progresivamente con la edad, aspecto que se ha relacionado con un peor pronóstico (143,144). Por último, reseñar que la eficacia de la proteína C activada es mayor en pacientes mayores frente a los más jóvenes, lo que sugiere que los pacientes ancianos presentan un exceso de fibrinólisis disfuncional y una mayor estimulación de la respuesta inmune innata tras la agresión microbiológica en comparación con la población más joven (146).

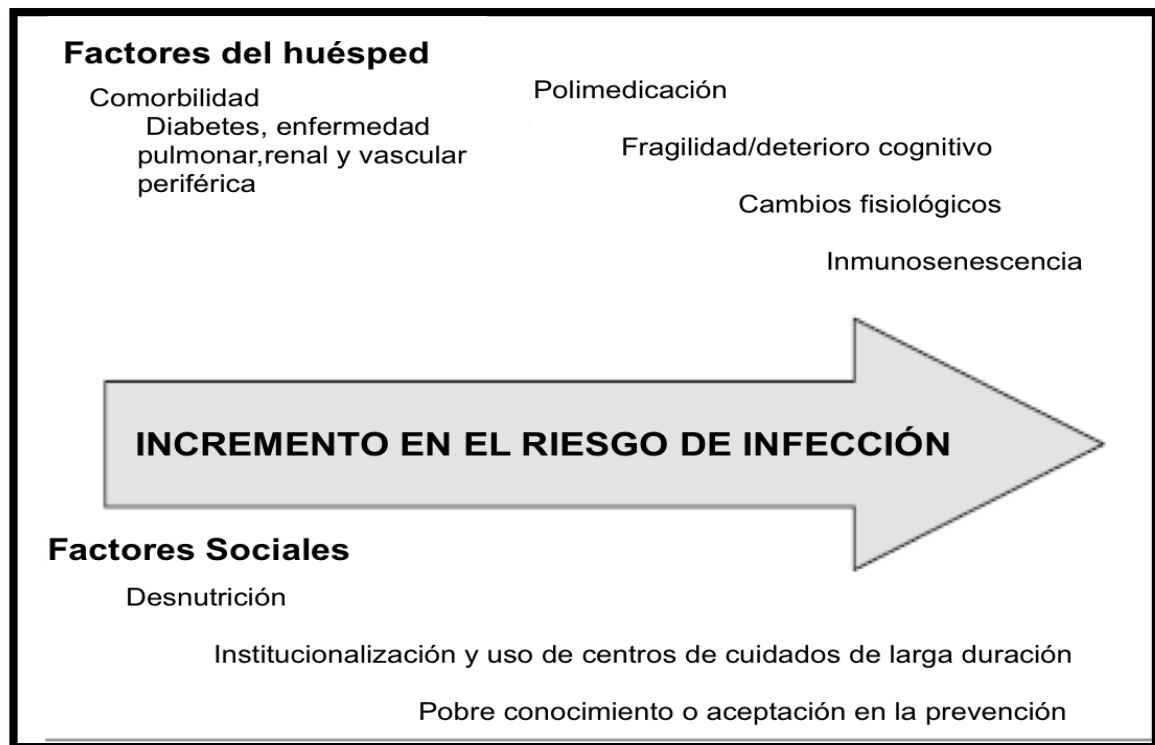
La respuesta del sistema inmune y su tolerancia a los productos de los microorganismos son también un aspecto que se ve afectado en el paciente

anciano. Si bien en pacientes menores de 65 años la presencia o no de las endotoxinas de bacterias GRAM negativas no parece tener mucho impacto en la mortalidad a los 28 días, en un estudio en que se comparó esta población con pacientes mayores de 65 años se observó un incremento de mortalidad casi del doble en aquellos que presentaban endotoxemia al comienzo de la sepsis (147). Al mismo tiempo, estudios clínicos han encontrado un exceso de producción de citoquinas en pacientes ancianos con estimulación microbiológica no dependiente de las endotoxinas. Se cree que esta alteración en la respuesta de citoquinas a la infección podría contribuir a empeorar la mortalidad de la sepsis en los pacientes ancianos (148).

1.4.4. Susceptibilidad a la infección y manifestaciones atípicas.

Existe una clara evidencia de que el envejecimiento se relaciona con un marcado aumento en la incidencia de infecciones graves y sepsis incluidas sus versiones más agresivas, como la sepsis grave y el shock séptico (21). Sin embargo, el grado en que la edad es capaz de incrementar por sí misma la mortalidad asociada a la sepsis es menos acusado, ya que va a depender de su interpretación en el contexto de otras variables que influyen en ésta, como la comorbilidad y los factores sociales entre otros (55). **(Figura 4)**

Figura 4. Variables que influyen en la susceptibilidad a la infección en el paciente anciano.



Adaptado de Hormigo Sánchez et al. (130)

No obstante, se admite por lo general que los cambios asociados a la edad en el sistema inmune hacen al anciano más susceptible a la infección. Si partimos de la ecuación en la que el grado de infección es directamente proporcional a la virulencia del microorganismo y el volumen del inóculo e indirectamente proporcional a la resistencia del huésped, cabría concluir que las deficiencias en lo que se refiere a la respuesta del huésped ante la infección y su resistencia van a influir notablemente en el desarrollo del proceso infeccioso.

En el paciente anciano la presencia de comorbilidad concomitante, la mayor susceptibilidad a la infección motivados por los cambios asociados al envejecimiento, así como la frecuente polifarmacia van a redundar en la aparición de manifestaciones atípicas de la infección (**Figura 5**).

Figura 5. Factores que influyen en la presentación de manifestaciones atípicas en el anciano infectado.

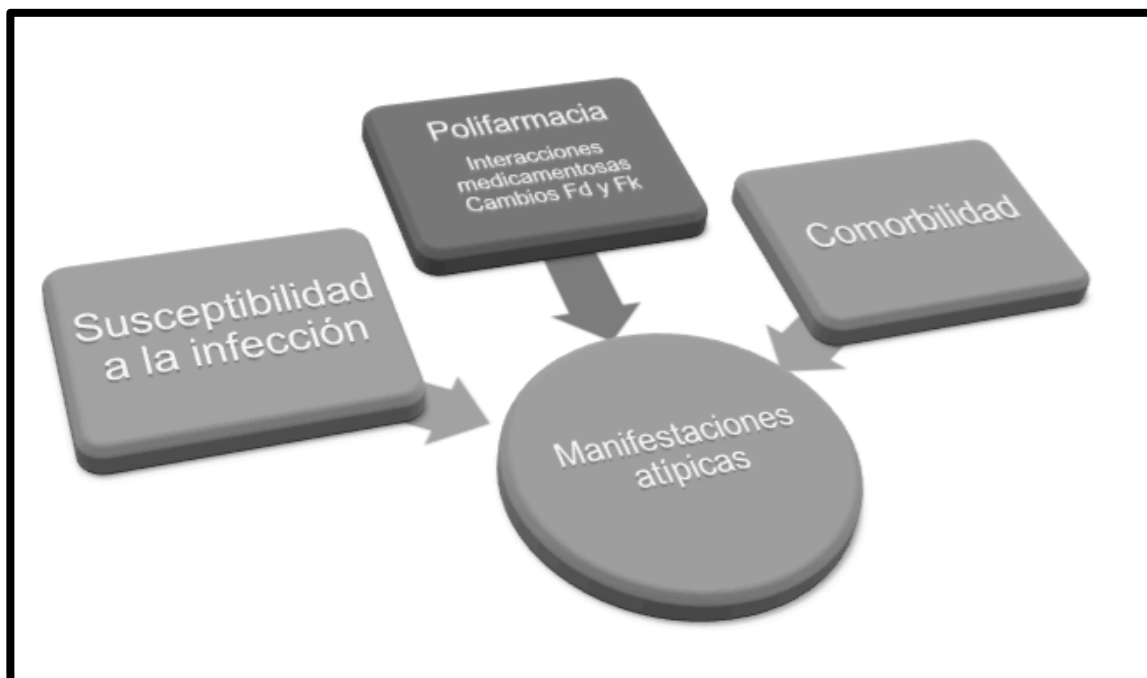


Figura de elaboración propia

Una de las características clínicas de mayor interés en la práctica diaria es que los adultos de edad avanzada pueden presentar infecciones significativas con una gran pobreza en cuanto a los signos o síntomas clásicos de infección (55,130). La fiebre, el hallazgo más fácilmente reconocido de infección, puede estar ausente en el 30-40% de los adultos de edad avanzada con infecciones graves. La presencia de escalofríos, muy vinculada a las modificaciones bruscas en la temperatura, también es muy poco común en el

paciente anciano. Estos datos, asociados a la ausencia de síntomas típicos como el síndrome miccional en la infección urinaria o la triada típica de fiebre, tos y disnea, o el dolor a punta de costado en la neumonía son, con frecuencia, motivo de retraso en el diagnóstico y tratamiento, y, por ende, de mal pronóstico. Del mismo modo la taquicardia, como dato de respuesta inflamatoria sistémica, puede estar también ausente, la leucocitosis puede no aparecer al momento de la valoración hasta en un tercio de los pacientes mayores de 65 años y la taquipnea puede preceder a la clínica en uno o dos días, siendo uno de los signos que menos se afectan con la edad (130,149).

Por este motivo con mucha frecuencia las infecciones en el anciano van a dar lugar a manifestaciones de carácter inespecífico. Entre las más habituales cabe citar las siguientes:

1. Disminución inespecífica del estado funcional, de movilidad, basal, con confusión o caídas.
2. Anorexia y disminución de la ingestión oral.
3. Exacerbación de una enfermedad subyacente.
4. Alteración cognitiva. Inicio clínico como cuadro confusional agudo.
5. Incontinencia urinaria.

Como conclusión, cabe destacar que el envejecimiento va a ir asociado a una serie de modificaciones fisiológicas, entre las que se incluyen las referentes al sistema inmune en un concepto que se engloba como

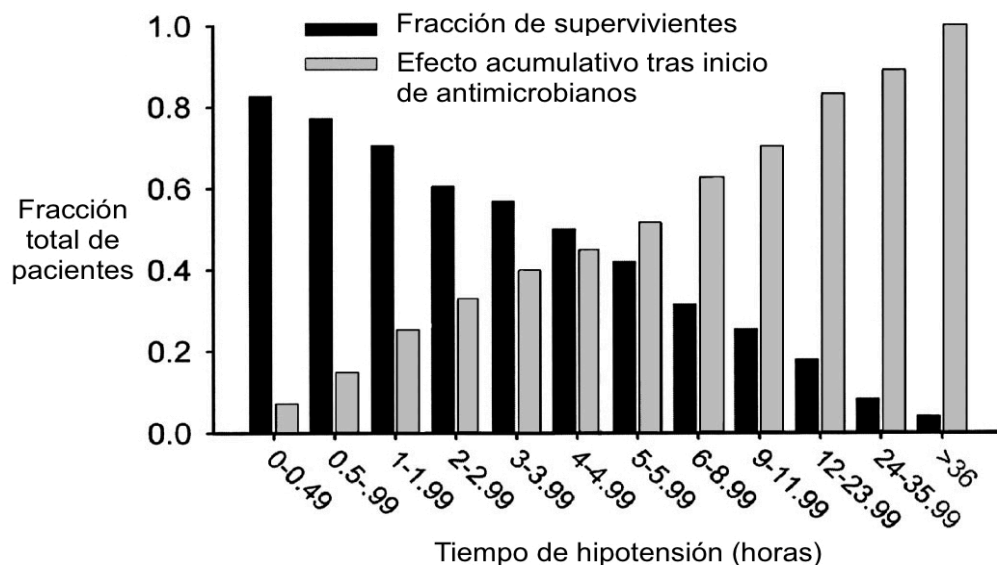
inmunosenescencia. Este aspecto está relacionado con un mayor riesgo de infección y una mayor probabilidad de infección grave y muerte. La presencia de manifestaciones atípicas van a jugar un papel deletéreo al asociarse a un retraso en la detección y diagnóstico en estos pacientes, y por tanto en el inicio de las medidas terapéuticas oportunas. A su vez, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a la frecuente polifarmacia en el anciano, van a incrementar el riesgo de reacciones adversas y una lenta respuesta al tratamiento. Es importante reseñar que el retraso en la detección del paciente infectado, especialmente en sus formas más graves, así como el retraso en el inicio de las medidas terapéuticas, van a tener como consecuencia un marcado empeoramiento en la situación funcional del paciente, lo que conlleva a mayor riesgo de infecciones, inmovilización, broncoaspiraciones etc. Dependiendo de la precocidad en la detección del anciano infectado, así como del inicio terapéutico, se determinará el grado de pérdida funcional que afectará al paciente, lo que puede implicar una mayor morbilidad y empeoramiento de la calidad de vida.

1.5 VALORACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE SÉPTICO. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA SEPSIS.

1.5.1. Factores pronósticos en el paciente séptico.

La sepsis requiere una identificación rápida y un tratamiento inmediato, pasando de esta forma a engrosar el grupo de enfermedades tiempo-dependientes, entendiendo como tales aquellas en las que el retraso diagnóstico o terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso, y por tanto son entidades en las que una actuación adecuada puede modificar sustancialmente el pronóstico de los pacientes. Kumar y cols. (150) publicaron un estudio en pacientes con shock séptico en el que cada hora que se retrasaba el inicio de tratamiento antibiótico se asociaba con un incremento de la mortalidad del 7,6%. Así mismo, la supervivencia mejoraba en relación a la precocidad del inicio de la antibioterapia de forma que la supervivencia era del 82,7% en aquellos en los que se administró tratamiento antibiótico en los primeros 30 minutos de la detección de hipotensión, del 77,2% en la segunda media hora y del 42% en la sexta hora (**Figuras 6 y 7**). Este estudio concluía con la recomendación del inicio de tratamiento antibiótico de amplio espectro como componente intrínseco de la resucitación inicial del paciente con shock séptico, dentro de la primera hora tras su detección.

Figura 6. Efecto acumulativo después del inicio antimicrobiano tras el comienzo de la hipotensión asociada a shock séptico y su supervivencia.



El eje X representa el tiempo en horas tras la primera documentación de hipotensión asociada a shock séptico. Las barras negras representan la proporción de pacientes que sobrevivieron tras el alta hospitalaria cuando se inició el tratamiento en cada intervalo de tiempo. Las barras grises representan la proporción acumulada de pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano en cada intervalo de tiempo. Gráfico obtenido de Kumar A, et al (150).

Figura 7. Riesgo de mortalidad (expresado como odds ratio ajustado a muerte) con el retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana.

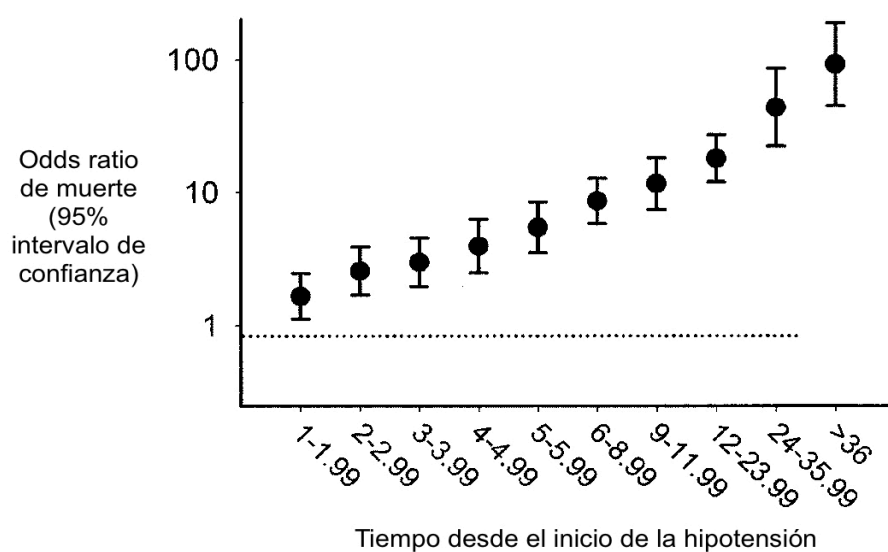
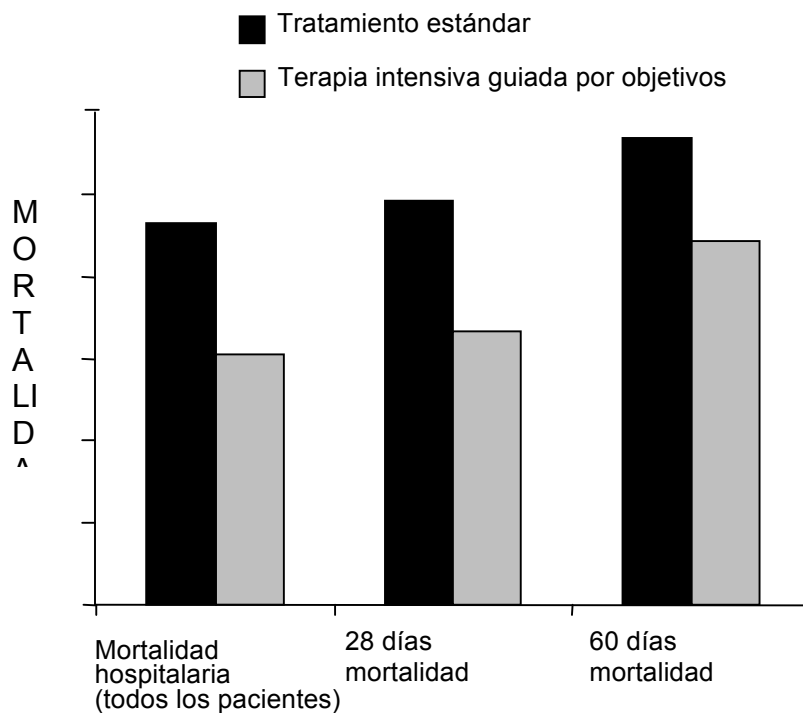


Gráfico obtenido de Kumar A, et al (150)

Del mismo modo Rivers y cols. (151) publicaron en 2001 un estudio en el que valoraban la aplicación de un protocolo precoz y guiado por objetivos estrictos de resucitación y restauración de la perfusión en pacientes con sepsis grave y shock séptico que ingresaban en la UCI. Este estudio concluyó que la terapia por objetivos reducía la incidencia de disfunción multiorgánica, mortalidad, y el uso de recursos sanitarios, lo cual significaba un gran beneficio para estos pacientes. **(Figura 8)**

Figura 8. La resucitación precoz siguiendo el protocolo de terapia intensiva guiada por objetivos redujo la mortalidad hospitalaria.



La resucitación precoz siguiendo el protocolo de terapia intensiva guiada por objetivos redujo la mortalidad hospitalaria de los pacientes que llegaron con sepsis grave o shock séptico a urgencias del 46.5% al 30.5%. Gráfico obtenido de Rivers, et al (151).

Estos datos han sido recientemente discutidos en tres estudios independientes multicéntricos, randomizados, con fondos públicos apoyados por los gobiernos de Estados Unidos, Australia y Reino Unido (estudios ProCESS, ARISE, y ProMISe respectivamente) (44,152,153). Estos estudios no objetivaron diferencias en relación con el empleo de una terapia guiada por objetivos intensiva respecto a terapias menos estrictas. Sin embargo, éstas últimas empleaban un manejo clínico en gran parte basado en las recomendaciones de alta calidad de los últimos años. Por ese motivo, la mayoría de autores defienden que es necesario alcanzar unos objetivos mínimos de resucitación, y realizarlos precozmente, lo que se relaciona con el pronóstico de los pacientes.

La elección de la antibioterapia también ha sido descrita como un factor pronóstico. Varios estudios mostraron que un tratamiento antibiótico dirigido a patógenos sensibles suponen un impacto positivo en pacientes sépticos con bacteriemia, de forma que la administración precoz de una antibioterapia adecuada se ha asociado a un descenso de la mortalidad de hasta el 50% en comparación con aquellos en los que los microorganismos involucrados eran resistentes (154). Por el contrario, el uso previo de antibioterapia en los últimos meses se asocia a una mayor mortalidad debido a la mayor probabilidad de desarrollo de resistencias y su dificultad añadida para seleccionar un antibiótico empírico en futuros episodios sépticos (155).

El foco de infección también se ha descrito como un factor que influye en el pronóstico de la sepsis. Algunos estudios muestran una menor mortalidad asociada a sepsis de foco urinario frente a otros focos como el gastrointestinal,

pulmonar o foco desconocido (156). En relación con la bacteriemia, si bien existe un incremento de ésta asociado a los diferentes grados de sepsis, su presencia no tiene un claro correlato en la mortalidad de éstos pacientes, relacionándose más directamente con la gravedad de la sepsis que con la ausencia o presencia de bacteriemia (33,157). Sin embargo, sí se ha documentado una mayor mortalidad en infecciones bacteriémicas en las que se aísla *Staphylococcus aureus* meticilin o no meticilin resistentes, hongos, *Pseudomonas spp.* e infecciones polimicrobianas. Al mismo tiempo el origen nosocomial de la infección presenta un peor pronóstico en pacientes con sepsis cuando se compara con infecciones de origen comunitario (158).

Las alteraciones en la respuesta inflamatoria del huésped han sido descritas como aspectos que pueden incrementar la probabilidad de muerte. Pacientes con alta comorbilidad y deterioro funcional se han relacionado con un peor pronóstico. Así mismo la presencia de hipotermia o incluso la ausencia de fiebre han sido documentados como factores pronósticos asociados a una menor supervivencia (159). La leucopenia y la hipocoagulabilidad también se ha relacionado con una mayor mortalidad (154,160). Cabe destacar que tanto la comorbilidad y el deterioro funcional como la ausencia de fiebre son aspectos que con frecuencia se encuentran en el paciente anciano infectado lo que hace de esta población un grupo de riesgo con mayor probabilidad de muerte.

1.5.2. Estratificación del riesgo.

Como se ha comentado previamente, hace más de una década se estableció la definición de sepsis así como sus grados de mayor gravedad, esto es sepsis grave y shock séptico. Sin embargo, pese a que existe relación con una mayor mortalidad en los estadios más graves, estos términos no permiten una caracterización precisa del estado del paciente séptico. Cabe destacar que, en el caso de la sepsis, su detección precoz y caracterización de la gravedad van a ser determinantes en la elección de la estrategia terapéutica así como en la determinación de la necesidad de cuidados intensivos y su eventual ubicación en unidades de críticos (11). Para ello, en las últimas décadas se han desarrollado sistemas de estratificación de utilidad clínica que permiten estratificar a los pacientes con un proceso patológico en relación a su riesgo para presentar un resultado adverso así como su potencial para responder a un tratamiento. Estos sistemas han sido ampliamente usados en la medicina clínica.

Las escalas de predicción empleadas arrojan un resultado numérico en función de los parámetros presentes en la escala que es capaz de cuantificar la gravedad de la enfermedad en función de diferentes variables y que se asocian a una mortalidad durante el periodo de hospitalización. Estas escalas deben tener dos principios a la hora de valorarlas, en primer lugar, el instrumento debe medir un resultado relevante y de gran importancia, habitualmente el más empleado es la mortalidad. En segundo lugar debería ser sencillo de usar debido a que la recogida de datos no debe de consumir demasiado tiempo y por tanto coste a la hora de establecer la valoración pronóstica. Al mismo

tiempo se pueden usar dos características para juzgar la capacidad predictiva de la escala:

- La capacidad discriminativa, esto es, la exactitud de una predicción.
- La calibración, que describe cómo el instrumento representa el amplio rango de mortalidades predichas.

La relación entre la gravedad de la escala y el resultado final del paciente debe ser determinado a partir de un gran conjunto de datos. Estas escalas predictivas no serán capaces de predecir el resultado de poblaciones que no se encuentren incluidas en el conjunto de datos establecidos. Por tanto, la capacidad predictiva de una escala en una población ingresada en la UCI puede no ser fiable para evaluar pacientes fuera de esa unidad.

En lo que respecta a la sepsis, el empleo de escalas pronósticas se ha dirigido fundamentalmente a valorar la gravedad de pacientes ingresados en UCI. Sin embargo, teniendo en cuenta la importancia de la precocidad en la instauración del tratamiento así como la necesidad de aportar también medidas terapéuticas a pacientes que no ingresan en UCI, los servicios de urgencias han cobrado protagonismo a la hora de abordar al paciente séptico. En los últimos años se ha hecho el esfuerzo de desarrollar escalas con validez pronóstica en los servicios de urgencias buscando a su vez la sencillez de uso, debido a la limitación de datos obtenibles en este ámbito con respecto a la UCI. A continuación se describirán cuatro de las más frecuentemente utilizadas.

1.5.2.1. Escala APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)

La escala APACHE es una de las más empleadas en la UCI presentando versiones desde APACHE II hasta IV. Esta escala se caracteriza por la introducción de múltiples variables clínicas de donde se desprende una estatificación pronóstica la cual es introducida en una ecuación de regresión logística que predice la mortalidad hospitalaria. Se caracteriza por usar los peores valores en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, siendo una escala con una excelente capacidad de discriminación, aunque una calibración menos definible. La más empleada es la versión APACHE II, que sin embargo presenta como inconveniente que los resultados no pueden ser predichos con exactitud en pacientes pertenecientes a subgrupos específicos como la sepsis o la insuficiencia hepática entre otros. Además, la mortalidad predicha es menor que la observada entre pacientes ingresados en UCI que fueron trasladados desde otras estancias hospitalarias (162). En la **Tabla 6** se describen los principales parámetros utilizados en esta escala. APACHE III presenta una determinación similar a su antecesora, pero se caracteriza por la realización de actualizaciones diarias para recalcular la mortalidad estimada día a día. Sin embargo no hay evidencia de que esta información mejore las decisiones tomadas por los clínicos (163,164). Por otro lado, APACHE IV predice la mortalidad con mayor exactitud e incluso tiene capacidad para predecir la estancia en UCI (165).

Como inconvenientes en el uso de estas escalas cabe destacar que las variables medidas requieren la obtención de un amplio rango de datos mientras

que otras escalas utilizan instrumentos más concisos y fácilmente medibles que facilitan la recolección de datos (166). Al mismo tiempo el momento de obtención de estos datos está definido a las 24 horas de su ingreso en UCI, lo que no permite una valoración en el momento de primera atención lo que resulta poco útil en los servicios de urgencias. A esto debemos añadir que esta escala ha sido validada en pacientes ingresados en UCI, pero no en pacientes con otro tipo de hospitalización. Además, el conjunto de datos no permite valorar patologías concretas por separado por lo que la mortalidad pronosticada en pacientes con patologías específicas, como hepatopatía o inmunosupresión entre otras, pueden no ser muy fiables (167,168).

Tabla 6. Escala APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)		
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	Enfermedad crónica: Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos					
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								

1.5.2.2. Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Otra de las escalas frecuentemente utilizadas en el entorno de la UCI es la escala SOFA . Ésta mide parámetros más sencillos referentes a la función de órganos principales para calcular una escala de gravedad. Estas mediciones deben calcularse 24 horas después del ingreso en UCI y repetirse cada 48 horas. La media y las puntuaciones más altas son aquellos con mayor capacidad predictiva de mortalidad. Además, un incremento de la puntuación en torno al 30% se asocia a una mortalidad de al menos el 50%. En la **Tabla 7** se describen los principales parámetros utilizados en esta escala.

Como limitaciones de esta escala cabe destacar que se caracteriza por usar sólo parámetros fisiológicos y de laboratorio, no considerando factores relacionados con el huésped como la edad, etnia o comorbilidad, considerados como factores asociados a mortalidad en pacientes sépticos. Del mismo modo que la escala APACHE, tampoco permite una valoración adaptada a patologías concretas y la obtención de datos está definido a las 24 horas de su ingreso en UCI, lo que no permite una valoración en el momento de primera atención en urgencias. No obstante, Jones y cols. (169) probaron su uso en pacientes con sepsis grave y con evidencia de hipoperfusión en el momento de su ingreso en el servicio de urgencias, obteniendo unos resultados que indican una buena capacidad para predecir la mortalidad intrahospitalaria. Además, la medición de la escala SOFA pasadas 72 horas presentaba una significativa relación con la mortalidad intrahospitalaria. Estos datos sugieren que esta escala podría ser útil para estratificar este tipo de pacientes a su entrada en los servicios de urgencias. Sin embargo, cabe destacar que en el comentado estudio la

selección de pacientes quedaba circunscrita a una subpoblación más grave y con evidencia de hipoperfusión, así como con una edad media de 57 ($\pm 17,4$) años . Además, los datos fueron recogidos a posteriori y no en tiempo real. Por lo tanto, se puede concluir que escala SOFA puede ser útil en pacientes más graves pero carece de aplicabilidad práctica en gran parte de pacientes sépticos que acuden a los servicios de urgencias, en especial a pacientes ancianos.

Tabla 7. Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).				
Escala SOFA	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Coagulación Plaquetas x10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular *				
Hipotensión	PAM<70	Dopamina \leq 5 o Dobutamina	Dopamina >5 o Noradrenalina \leq 0,1	Dopamina >15 o Noradrenalina >0,1
SNC				
Escala de coma Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Renal				
Creatinina (mg/dl) o diuresis (ml/d)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o <500	>5,0 o <200
<p>PAM: Presión arterial media (mmHg); SNC: Sistema nervioso central; SaO₂ saturación arterial periférica de oxígeno. PaO₂/FiO₂: Cociente entre Presión arterial de oxígeno y Fracción inspiratoria de oxígeno.</p> <p>* Fármacos vasoactivos empleados al menos durante 1 hora (dopamina y noradrenalina medidos en $\mu\text{g/kg/min}$)</p> <p style="text-align: right;">Tabla obtenida de Jones et al (169)</p>				

1.5.2.3. Escala PIRO (Predisposition, Infection, Response and Organ failure)

La última conferencia de consenso internacional de definiciones de sepsis en 2001, en un intento por estratificar a los pacientes en condiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico, planteó utilizar un esquema de clasificación semejante al TNM empleado para las enfermedades oncológicas, llamado **PIRO** (del inglés *Predisposition, Infection, Response and Organ failure*). Ésta pretendía recoger información sobre condiciones **P**redisponentes, naturaleza y extensión de la **I**nfección, la magnitud y naturaleza de la **R**espuesta del huésped y el grado de disfunción **O**rgánica concomitante (**Tabla 8**). Este sistema buscaba reemplazar la clasificación unidimensional del SIRS (11).

Los cuatro componentes del sistema PIRO engloban factores independientes que pueden influir en el comienzo, desarrollo y resultado de la sepsis. Este sistema no se propuso con el fin de conocer el pronóstico, sino como herramienta estratificada para resolver la heterogeneidad inherente de los pacientes sépticos. No obstante, se esperaba que fuera útil para estratificar el riesgo y como criterios de inclusión en estudios clínicos, así como para diferenciar pacientes que pudieran beneficiarse de diferentes tipos de intervención terapéutica (170). Sin embargo este sistema, teóricamente ideal, resulta difícil de llevar a la práctica clínica. En el año 2008 Moreno y cols. (171) desarrollaron el primer modelo clínico basado en PIRO, y concluían que dicha escala podría ser utilizada por los clínicos para estratificar pacientes de UCI, aunque debía ser validada. Desde entonces se desarrollaron hasta tres

Tabla 8. Escala PIRO (Predisposition, Infection, Response and Organ failure).					
Escala PIRO	0	1	2	3	4
<i>Predisposición</i>					
Edad (años)	<65	65-80	>80		
EPOC		Sí			
Hepatopatía			Sí		
Institucionalización en centro sanitario			Sí		
Enfermedad tumoral		Sin metástasis	Con metástasis		
<i>Infección</i>					
IPPB	Sí				
Otro tipo de infección			Sí		
Neumonía					Sí
<i>Respuesta</i>					
Frecuencia respiratoria (rpm)				>20	
Bandas o cayados		>5%			
Frecuencia cardíaca (lpm)			>120		
<i>Disfunción orgánica</i>					
PAS (mmHg)	>90		70-90		<70
BUN (mmol/L)			>7,1		
Insuficiencia respiratoria /				Sí	
Lactato (mmol/L)				>4	
Plaquetas x10 ³ /mm ³			<150		
BUN: Nitrógeno urea en sangre; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IPPB: Infección de piel y partes blandas; PAS: Presión arterial sistólica					
Tabla obtenida de Howell et al (173)					

sistemas en los siguientes 5 años, basándose principalmente en pacientes sépticos ingresados en UCI, utilizando en muchas ocasiones variables propias de ese ámbito, lo que hacía de éste un modelo poco adaptable a los servicios de urgencias (170,171,172). No obstante, se desarrollaron varios estudios que sugerían que esta escala podría ser utilizada en pacientes con neumonía, tanto en la adquirida en la comunidad como la asociada a ventilación mecánica, así

como en casos de sospecha de sepsis y sepsis grave. Sin embargo, una de las limitaciones radicaban en la variable “I”, que requería la certeza de un foco infeccioso y organismo causal, aspecto sólo disponible a través de cultivos, lo cual en muchas ocasiones no era posible o bien requerían un tiempo que no era asumible. Sin embargo, Howell y cols. (173) aplicaron un modelo del sistema PIRO en pacientes que acudían a los servicios de urgencias con sospecha infección empleando variables que pudieran ser obtenibles en ese ámbito, lo que incrementaba su grado de aplicabilidad. En este caso, en la variable “I” se asumía la sospecha de un foco infeccioso en base a la valoración clínica sin la certeza aportada por cultivos (174,175). Aún así no está claro en qué medida esta escala es mejor que el concepto de SIRS o incluso la capacidad para estimar el riesgo por el clínico de urgencias. En ese sentido, cabe destacar que la escala PIRO fue desarrollada en una amplia población de bajo riesgo (mortalidad en torno al 5%), con baja presencia de fallo orgánico, una edad en torno a los 60 años y asumiendo la variable “I” como sospecha de infección sin ser confirmada con cultivos, por lo que podría incluir pacientes con diagnósticos no infecciosos (173). Teniendo en cuenta estos aspectos, resulta de gran importancia la estratificación adecuada en pacientes de mayor riesgo donde una valoración errónea del pronóstico puede influir en la decisión de ubicar al paciente en UCI para establecer un tratamiento más agresivo. Recientemente se ha documentado que el 13% de pacientes con sepsis grave presentaron una inesperada derivación a UCI, lo que incrementaba la mortalidad y estancia hospitalaria (176). De esta forma, una valoración adecuada del riesgo parece ser especialmente necesaria en determinada población donde la actuación de la escala PIRO podría estar

limitada (177). En ese sentido la variable “O” de la escala podría tener un papel más importante en la valoración de pacientes de mayor riesgo. Recientemente Groot y cols. (178) realizaron un estudio en el que comparaban los criterios convencionales de SIRS, la escala MEDS (del ingles *Mortality in Emergency Department Sepsis*) y PIRO. Concluían que la escala PIRO presentaba una mejor capacidad pronóstica que el concepto de SIRS, pero añadía poco en relación a la escala MEDS para la estratificación individual de pacientes con sepsis, especialmente en la población de alto riesgo donde debería ser más útil. Además, en este estudio concluyeron que los componentes individuales de la escala PIRO, en especial el componente “O”, resultaba más útil a la hora de guiar el tratamiento inicial y su ubicación desde el servicio de urgencias. Sin embargo, en otro estudio de Chen y cols. (179) concluyeron que el sistema PIRO era útil en pacientes sépticos del servicio de urgencias, presentando una buena capacidad predictiva de mortalidad a los 28 días, de ingreso en UCI y de evolución a fallo multiorgánico. En este estudio la escala PIRO era superior a la escala APACHE II y MEDS para estratificar el riesgo, siendo el mejor predictor el componente que hace referencia al fallo orgánico.

1.5.2.4. Escala MEDS (*Mortality in Emergency Department Sepsis*)

Uno de los inconvenientes más frecuentes en la mayoría de las escalas que se utilizan para estratificar el riesgo en pacientes sépticos, ha sido la falta de aplicabilidad en los servicios de urgencias, lo cual tiene gran trascendencia, ya que la mayoría de los diagnósticos de sepsis se realizan en ese ámbito

asistencial. Por este motivo, la precisión en la valoración de la gravedad y su riesgo de muerte desde su entrada en urgencias es importante, incluso debería ser posible actualizar rápidamente esta valoración en situaciones en las que el paciente presenta un deterioro clínico. Este objetivo es el que se ha perseguido al desarrollar diferentes escalas pronósticas en las que se persigue encontrar la capacidad de identificar los pacientes más graves y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. En el año 2003 Shapiro y cols. (180) propusieron una escala diseñada para su uso en pacientes que acuden a los servicios de urgencias. Esta escala requería pocos datos y eran accesibles por parte de los clínicos. En dicho estudio se plantearon como objetivo identificar relaciones univariantes asociadas a la mortalidad de pacientes con riesgo de infección, desarrollar un análisis multivariable e identificar factores independientes de muerte. De ese modo se planteó diseñar una regla predictiva con validación interna que permitiera ser usada en urgencias para estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo en función de su mortalidad. Esta escala fue denominada MEDS y fue específicamente desarrollada para predecir la mortalidad durante los 28 días tras la hospitalización en pacientes que acudieron a urgencias con sospecha de infección y fueron ingresados en el hospital. Además, el mismo autor en 2007 publicó un estudio en el que concluían que esta escala era un predictor fiable de mortalidad hasta 1 año después de la hospitalización (181).

La escala MEDS asigna puntos a nueve variables de rápida y fácil disponibilidad en urgencias (**Tabla 9**). Sin embargo, uno de los ítems incluye el porcentaje de cayados o bandas superior al 5%. Este ítem ha sido criticado debido a la falta de disponibilidad en muchos servicios de urgencias. Por ese

motivo se ha propuesto una escala MEDS modificada que excluye este parámetro con una pobre influencia en la exactitud predictiva (182,183).

Tabla 9. Escala MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis).	
Enfermedad terminal	6
Edad mayor de 65 años	3
Bandas (Cayados) mayor del 5% en la fórmula leucocitaria	3
Taquipnea o hipoxia	3
Shock	3
Plaquetas. Recuento menor de 150.000/mm ³	3
Estado mental alterado	2
Institucionalización en centro sanitario	2
Infección respiratoria de vías bajas	2

Tabla obtenida de Shapiro et al. (180)

La escala MEDS se ha caracterizado por presentar una buena capacidad predictiva de mortalidad por sepsis. Ha sido validada externamente en pacientes de UCI no quirúrgicos con sepsis grave ingresados desde urgencias en Taiwan (184) y en los propios servicios de urgencias de EEUU (185), así como en el Reino Unido (183). Sin embargo, su precisión pronóstica en poblaciones de alto riesgo, como aquellas con sepsis grave o shock séptico, parece ser más limitada. Jones y cols. (186) realizaron un estudio en el que valoraban la capacidad de la escala MEDS para predecir la mortalidad en pacientes que acudían a urgencias en situación de sepsis grave y shock séptico. En dicho estudio concluyeron que la escala MEDS presentaba una pobre precisión para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes del servicio de urgencias con sepsis grave y shock séptico ya que la escala

subestimaba la mortalidad en los grupos de moderado riesgo. En un reciente estudio Macdonald y cols. (187) compararon las escalas PIRO, SOFA y MEDS en pacientes del servicio de urgencias que acudían en situación de sepsis grave y shock séptico. En el mencionado estudio, la escala MEDS obtenía una buena capacidad predictiva, con mejores resultados que el estudio de Jones y cols. (186). Sin embargo, la escala PIRO presentaba una mejor capacidad predictiva de mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico que la escala SOFA y MEDS. Por otro lado, Groot y cols. (178) compararon los criterios de SIRS y las escalas PIRO y MEDS, concluyendo que la escala PIRO añadía poco en relación a la escala MEDS para la estratificación individual de pacientes con sepsis, especialmente en la población de alto riesgo donde debería ser más útil.

Otra limitación que se ha atribuido a la escala MEDS es que requiere que el clínico determine subjetivamente si el paciente presenta una enfermedad comórbida terminal que suponga que el paciente pueda fallecer en los siguientes 30 días (180). Este parámetro no sólo implica el uso de valoraciones subjetivas sino que, al asociar una gran puntuación, puede sobreestimar poblaciones de pacientes que habitualmente no ingresan en UCI por su estado terminal con respecto a pacientes graves que si ingresan en esa unidad. Esto tiene también implicaciones a la hora establecer comparaciones con otras escalas.

Teniendo en cuenta estos aspectos, la escala MEDS parece tener unos resultados predictivos de gran exactitud en grupos de pacientes de bajo riesgo en los que el clínico considere que pueda tener un foco infeccioso. Por lo tanto,

esta escala es un herramienta de predicción para aquellos pacientes en los cuales sospechamos inicialmente sepsis, pero no necesariamente en aquellos pacientes con sepsis grave o shock séptico. Teniendo en cuenta que la escala no incluye la determinación del lactato como marcador de hipoxia tisular e hipoperfusión, se podría afirmar que la escala MEDS no permitiría al clínico realizar una completa estratificación de riesgo en pacientes con fallo multiorgánico ni hipoperfusión marcada o acidosis láctica (188). Finalmente cabe destacar que esta escala, del mismo modo que las anteriormente mencionadas APACHE, SOFA y PIRO, no han sido especialmente estudiadas en una subpoblación de pacientes concreta como la de pacientes ancianos, aunque en la mayoría de estudios se manejan edades medias en torno a los 60 años.

1.5.3. Papel de los biomarcadores.

Se define como biomarcador a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento (189). Se considera que los requisitos que debe tener un buen biomarcador incluyen la capacidad de establecer un diagnóstico precoz, cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo con el fin de identificar los pacientes con infección grave, y monitorizar la evolución del proceso infeccioso así como su respuesta a la intervención terapéutica (190).

Las manifestaciones clínicas enmarcadas en la definición de sepsis como SRIS asociada a infección, se han considerado desde hace tiempo como inespecíficas y variables, en especial en subpoblaciones concretas como en el caso del paciente anciano o en el inmunodeprimido (191). Esto implica una dificultad en la detección precoz, lo que puede tener implicaciones terapéuticas y pronósticas, incluyendo la probabilidad de muerte (192). Del mismo modo, la dificultad para discernir un SIRS de causa no infecciosa de la sepsis puede hacer que se prescriban antibióticos innecesariamente, con las implicaciones que tiene esto en la presión antibiótica y en el incremento de resistencias bacterianas (193). Cabe destacar que existen estudios que muestran una sobreprescripción de antibióticos en los servicios de urgencias, de hasta el 30-50%, al indicarlos en pacientes sin patología infecciosa (194).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, en los últimos años se ha buscado una herramienta objetiva que actuara como ayuda al clínico a la hora de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la infección, facilitando por tanto la toma de decisiones vitales en el servicio de urgencias. En este sentido, los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRIel) han ido tomando poco a poco relevancia a la hora de establecer esas herramientas de ayuda a la toma de decisiones (195,196). Este hecho no es nuevo. En la conferencia de consenso sobre definiciones de sepsis del 2001 ya se hace referencia a la utilidad de dos BMRIel, concretamente de la proteína C Reactiva (PCR) y de la procalcitonina (PCT), en el reconocimiento precoz de la sepsis grave o shock séptico, del mismo modo que se hace referencia a éstos a la hora de plantear la estratificación del riesgo de acuerdo con el sistema PIRO. No obstante, los modelos de escala PIRO que se desarrollaron posteriormente no incluían estos

BMRIel, aunque sí incluían la medición del lactato, dándole especial valor a cifras por encima de 4 mmol/L (11). Actualmente se han valorado mas de 170 BMRIel aunque ninguno a demostrado suficiente sensibilidad y especificidad para ser empleado rutinariamente en todos los enfermos y en todas las situaciones. Si bien la PCR y la PCT son los más usados, también van a presentar una capacidad limitada para distinguir sepsis de otras situaciones inflamatorias, o bien para predecir mortalidad. Teniendo en cuenta este aspecto, es posible que no exista un único biomarcador universal que resulte ideal, por lo que probablemente sea mucho más efectivo la valoración conjunta de una combinación de biomarcadores de sepsis grave (197).

Uno de los aspecto más a tener en cuenta para la interpretación de los valores de los BMRIel va a ser la cinética de liberación (**Figura 9**). Si bien algunos biomarcadores como el TNF, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 se caracterizan por una rápida respuesta con un pico máximo de concentración en 2-3 horas, su vida media corta hace que puedan detectarse valores bajos en una sola determinación lo que hace que estos marcadores sean poco útiles en los servicios de urgencias (196). Por otro lado, sTREM1 tiene una respuesta rápida, aunque sus niveles pueden permanecer elevados durante días, lo que resulta poco útil para monitorizar la respuesta al tratamiento (198). La cinética del lactato va a depender directamente de la situación de hipoxia tisular secundaria a hipoperfusión, de forma que hasta que no existe esta situación, o bien disfunción orgánica, puede permanecer en valores normales y por lo tanto no nos sirven para establecer un diagnóstico precoz (199,200). La PCR tiene una cinética más lenta, puede elevarse en torno a las 12 horas y se mantiene

elevado días después a pesar de que el estímulo inflamatorio haya cesado. Su papel por tanto en urgencias parece limitado, aunque es el biomarcador más usado en ese ámbito. Por otro lado, la PCT presenta un cinética rápida elevándose a las primeras 2-3h de la agresión bacteriana y presentando sus valores máximos en torno a las 24-36 horas (201).

Figura 9. Cinética de los biomarcadores de inflamación e infección.

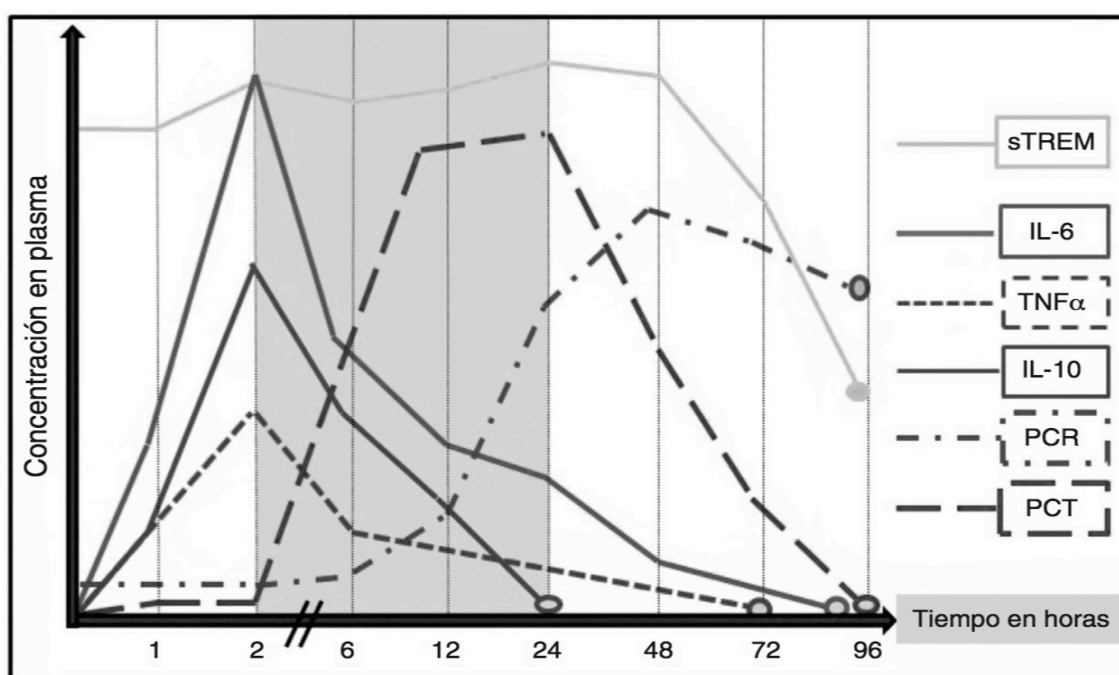


Figura original procedente de Julián-Jiménez y cols. (190)

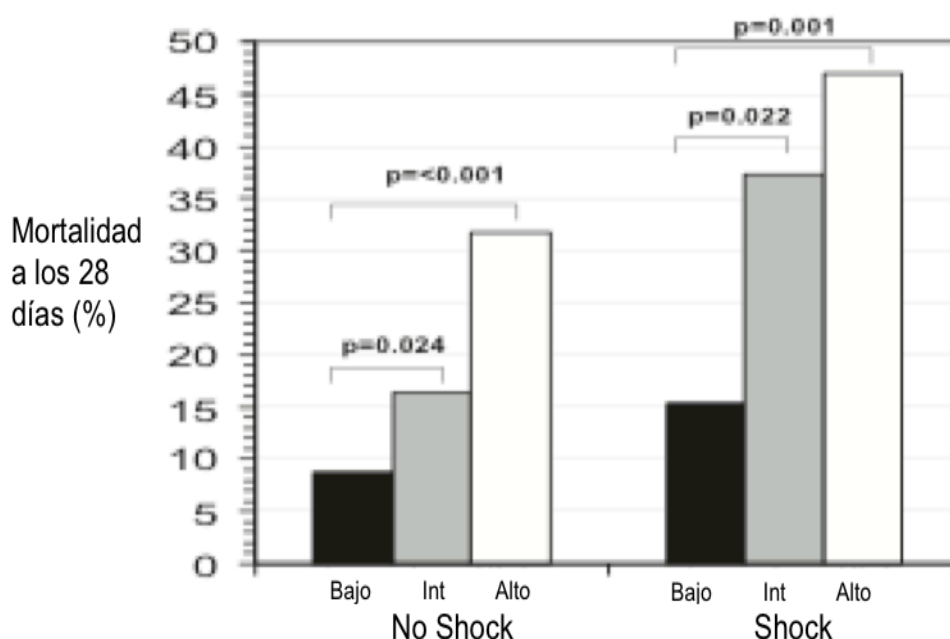
1.5.3.1 Lactato.

El lactato es considerado como el mejor marcador de hipoxia tisular e hipoperfusión. Se ha convertido en un biomarcador incluido en todas las recomendaciones de valoración de la sepsis y de sus grados de mayor

gravedad. Se trata de un biomarcador ampliamente utilizado en los servicios de urgencias debido a su rápida obtención y por su capacidad para valorar la respuesta al tratamiento. Además, permite valorar de forma precoz la gravedad. Mikkelsen y cols. (202) realizaron un estudio en 830 pacientes con muestra de sangre venosa en el que demostraban una asociación entre los valores de lactato en suero y la mortalidad a los 28 días. En dicho estudio estratificaron los valores en menores de 2 mmol/L, de 2-3,9 mmol/L y mayor o igual a 4 mmol/L, obteniendo un incremento estadísticamente significativo de la mortalidad en cada una de las distintas categorías de lactato con respecto a la categoría de menor valor. Estos datos eran independientes de la situación de shock (**Figura 10**). Del mismo modo Shapiro y cols. (203) obtuvieron resultados similares con pacientes mayores de 18 años que acudían a los servicios de urgencias con sospecha de infección, categorizando los niveles de lactato en menor de 2,5 mmol/L, de 2,5 a 4 mmol/L y mayor de 4 mmol/L. Dos años más tarde Howell y cols. (204) realizaron un estudio con 1.278 pacientes infectados, concluyendo que los niveles de lactato eran capaces de predecir la mortalidad independientemente de los valores de la presión arterial. Ya en esta década Kruse y cols. (200) realizaron una revisión sistemática en la que concluían que valores mayores de 2,5 mmol/L actuaban como predictor independiente de gravedad, mala evolución y muerte.

Por otro lado, algunos autores han remarcado la importancia de la determinación precoz de lactato, ya que valores mayores o igual a 4 mmol/L se asocian a un riesgo elevado de mortalidad y por consiguiente debería iniciarse una resucitación agresiva e ingresar al paciente en la UCI (205).

Figura 10. Asociación entre lactato sérico y mortalidad a los 28 días, estratificado por la presencia de shock.



El lactato sérico se categorizó como bajo (0-1,9mmol/L), intermedio "Int" (2-3,9 mmol/L), y alto (mayor o igual a 4). Figura original procedente de Mikkelsen y cols. (202)

En pacientes ancianos también se ha valorado la capacidad predictiva del lactato. Del Portal y cols.(206) publicaron un estudio con 1.655 pacientes mayores de 65 años que acudieron a urgencias. Se valoraron los niveles de lactato y su relación con la mortalidad a los 30 y 60 días. Se observó que los pacientes infectados con valores de lactato mayor o igual a 2 mmol/L presentaban una mayor mortalidad a los 30 y 60 días, de forma que el riesgo relativo de muerte durante la hospitalización era de 1,9 a 3,6; de 1,7 a 2,6 a los 30 días; y de 1,4 a 2,3 a los 60 días.

Otro aspecto que ha adquirido especial relevancia en los últimos años es la capacidad del lactato para monitorizar la evolución del paciente séptico.

Desde ese punto de vista, el aclaramiento de lactato se ha asociado con la resolución precoz de la hipoxia tisular, la disminución de los niveles de biomarcadores de inflamación (IL-1, IL-6, IL-8, TNF), la recuperación de la disfunción orgánica y un mejor pronóstico en términos de mortalidad en el paciente con sepsis grave y shock séptico (207). Al mismo tiempo se ha comprobado que el aclaramiento de lactato durante las primeras 6 horas tras el inicio del tratamiento se relaciona con el pronóstico, de forma que por cada 10% de aclaramiento se disminuye un 11% la probabilidad de muerte (208). También se ha comprobado su mayor rendimiento pronóstico al combinarse con otros BMRlel como la PCR, de forma que valores igual o mayores de 4 mmol/L junto con valores de PCR igual o mayores de 10 mg/L se asociaban a una mayor mortalidad (199).

Sin embargo, cabe destacar que los valores de lactato no permiten diferenciar entre sepsis y SIRS de causa no infecciosa, siendo un biomarcador orientado principalmente a valorar el estado de hipoxia e hipoperfusión tisular, lo que tiene más que ver con la determinación de la gravedad que con la detección precoz del paciente séptico.

1.5.3.2 Proteína C reactiva.

La PCR ha sido clásicamente el BMRlel de referencia. Es un proteína de fase aguda sintetizada en hígado en respuesta a la estimulación por IL-6 e IL-8. Sus valores se incrementan en respuesta a cualquier proceso inflamatorio agudo, ya sea de origen infeccioso o no (traumatismos, neoplasias, quemaduras, infartos tisulares, etc.), sin ser capaz de discriminar la infección

viral de la bacteriana. Su uso se ha extendido por la inmensa mayoría de los servicios de urgencias de forma que es un biomarcador solicitado con frecuencia en ese ámbito. Esto es debido a que ha demostrado ser más sensible que la fiebre o la leucocitosis en procesos infecciosos (209). También se ha documentado una relación con la mortalidad. Lobo y cols. (210) publicaron un estudio realizado en una población heterogénea de pacientes ingresados en UCI donde se documentó que los valores elevados de PCR al ingreso en este servicio se correlacionaban con un mayor riesgo de disfunción orgánica y muerte. Además, las concentraciones persistentemente elevadas de PCR se asociaban a un peor pronóstico. Por otro lado Keshet y cols. (211) realizaron un estudio con 514 pacientes que ingresaron en el servicio de medicina interna donde correlacionaban los altos niveles de PCR con una mayor mortalidad y necesidad de intubación y ventilación mecánica. Además categorizaron los niveles de PCR en 5 rangos (bajo, bajo-moderado, moderado-alto, alto y muy alto) de forma que cada nivel de PCR asociaba mayor riesgo de intubación y muerte que el nivel previo. Establecieron que los niveles bajos excluirían infecciones graves y sepsis, mientras que los valores muy altos deberían alertar al clínico de la posibilidad de presentar infecciones de gravedad y sepsis.

Sin embargo, la PCR presenta bastante limitaciones en relación a su capacidad diagnóstica y pronóstica. Puede estar elevada en pacientes con comorbilidad asociada y resulta poco específico para respuestas inflamatorias de origen infeccioso. Se ha documentado su incremento en varias patologías no infecciosas, como enfermedades reumatológicas (Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide...), enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer,

linfoma de Hodgkin, e incluso fibrilación auricular (212-218) Esto hace de la PCR un marcador con poca especificidad. Además, su capacidad para diferenciar procesos graves como sepsis grave o shock séptico, así como su capacidad pronóstica de mortalidad y bacteriemia, parece insuficiente en comparación con otros BMRIel como la PCT (195,196,201,219). Entre sus debilidades destaca su cinética. Sus niveles comienzan a ascender en torno a 12 horas después de producirse el estímulo antigénico, y puede llegar a su pico máximo a las 48 horas de la agresión bacteriana. Además sus valores normales dependen de la edad, del sexo y de la raza, de forma que para mujeres de 25-70 años se fija su límite superior normal sumando 7 mg/l al cociente de edad entre 65, y para hombres de 25 a 70 años sumando 1mg/l al cociente de edad entre 65. A partir de los 70 años se sube a 10mg/l el límite superior (220,221). No obstante, algunos autores han documentado su utilidad en combinación con otros BMRIel y con escalas pronosticas de gravedad en la neumonía adquirida en la comunidad (222).

En pacientes ancianos la PCR como BMRIel se ha estudiado en menor medida, aunque existen datos suficientes para afirmar que tienen las mismas limitaciones que en la población general. En dos estudios españoles, realizados con BMRIel sobre una población de mayor edad, no se objetivó correlación entre los valores de PCR y la presencia de bacteriemia, mientras que los valores de IL-6 y TNF- α si presentaban una buena correlación (223,224).

1.5.3.3 Procalcitonina.

La PCT es un precursor polipeptídico de la calcitonina presente en la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón. Habitualmente en personas sanas su concentración es casi indetectable ($< 0,05$ ng/ml), pero en situaciones de infección bacteriana y sepsis otros muchos tejidos pueden producirla por lo que sus niveles pueden incrementarse de manera significativa. El mecanismo por el cual se eleva parece corresponderse con una inhibición del paso de la PCT a calcitonina motivada por el efecto de las citoquinas y las endotoxinas liberadas en los procesos bacterianos. Esto puede explicar el hecho observado de que sus niveles cuantitativos tienen relación directa con la carga bacteriana, y en especial con la concentración de endotoxinas (190,225). Por otra parte, no se han observado diferencias significativas entre los niveles cuantitativos de PCT inducidos por microorganismos GRAM positivos y GRAM negativos (226-229).

Los valores de la PCT se han correlacionado en múltiples estudios con la gravedad de la infección, la presencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico (**Figura 11**) (226,227,230-235). Julián-Jiménez y cols. (236) publicaron un artículo realizado en pacientes atendidos en servicios de urgencias que concluía que valores de PCT superiores a 2 ng/ml se asociaban con una mayor gravedad clínica (sepsis, sepsis grave y shock séptico), una mayor mortalidad a los 30 días y 3 meses (21% frente a 8%, $p<0,01$), mayor tasa de ingresos (88% frente a 36%, $p<0,001$), mayor tasa de hemocultivos positivos (20% frente a 2%, $p<0,001$) y mayor estancia hospitalaria (8,5 frente a 5,5 días, $p<0,01$).

Figura 11. Resultados de diferentes estudios que demuestran la relación entre concentración de PCT y gravedad de la infección.

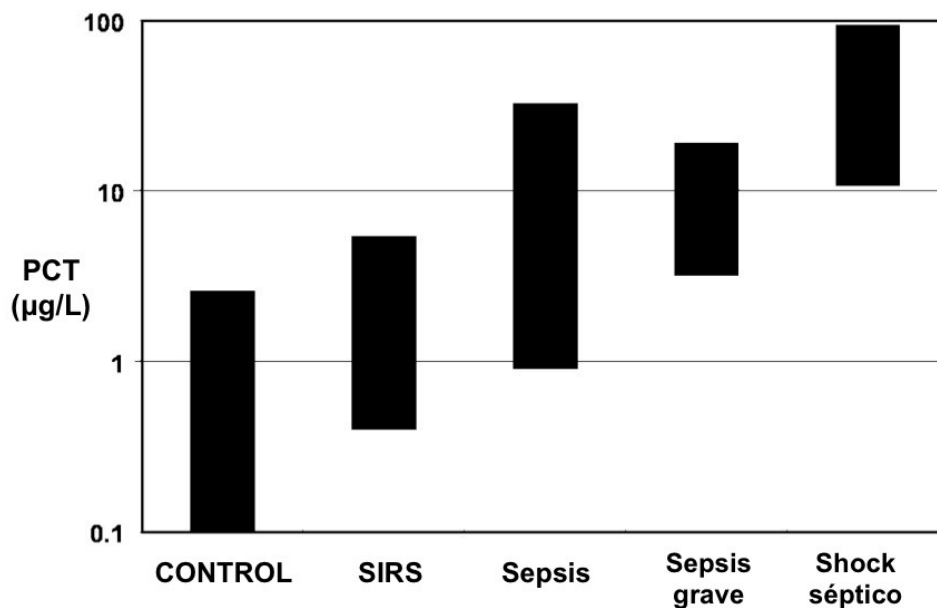


Gráfico obtenido de Carrigan et al. (230)

Además si se usaba la asociación de dos BMRlel como la PCT y la PCR se observaba que si los valores de la PCR superaban 60 mg/L y los de la PCT eran mayores de 2 ng/ml la probabilidad de sepsis era del 90%, y si los valores de PCR superaban 90mg/L y los de PCT 10 ng/ml la probabilidad de sepsis se incrementaba al 98%. No obstante, la evidencia definitiva del papel de la PCT en la respuesta inmune ha sido objeto de informes contradictorios sobre su mayor concentración en otros procesos inflamatorios como la insuficiencia hepática, traumatismos, quemados, cirugía cardíaca u otras cirugías mayores e infecciones fúngicas (237-239). Además, en pacientes leucopénicos existe controversia ya que en algunos estudios se ha documentado concentraciones más bajas incluso presentando sepsis (240), y sin embargo en otros estudios la PCT mantendría su capacidad predictiva en pacientes neutropénicos (241,242).

En ese sentido, algunos autores han considerado la PCT como poco útil a la hora de diferenciar la sepsis de otros procesos inflamatorios. También se ha considerado su sensibilidad y especificidad como relativamente baja (85% y 83% respectivamente) aunque mayores que los de la PCR (78 y 60% respectivamente) (227,229). No obstante, este aspecto parece que mejora al establecer diferentes puntos de corte en la determinación de concentraciones de PCT. Oh y cols. (243) y Julián-Jiménez y cols. (236) confirmaron la utilidad de la PCT semicuantitativa, comunicando una sensibilidad y especificidad para distinguir sepsis, sepsis grave y shock séptico de SIRS no infeccioso mayor del 90% (ABC 0,916 IC 95%: 0,83-0,96) en valores por encima de 2 ng/ml, y una sensibilidad y especificidad mayores en valores por encima de 10 ng/ml (98% y 87% respectivamente).

Por otro lado, cabe destacar la correlación entre los valores de PCT y la bacteriemia. La necesidad de encontrar un modelo que permita predecir la bacteriemia ha llevado a muchos autores a elaborar escalas en la que se combinan variables clínicas, epidemiológicas y analíticas. Shapiro y cols. (244) elaboraron una escala basada en estos parámetros que mostraba una buena sensibilidad. Además, se ha documentado la utilidad de los BMRlel a la hora de incrementar el poder predictivo de este modelo (32,245,246). La propuesta de Tudela y col. (32) combinaba variables clínicas, analíticas (incluyendo la PCT) y el índice de comorbilidad de Charlson, obteniendo un valor predictivo negativo (VPN) > 95% (IC 95%: 90,8-97,6) con una PCT > 0,4 ng/ml y un índice de Charlson ≥ 2 . También se comprobó que al añadir la situación clínica (sepsis, sepsis grave o shock séptico) y la PCT al modelo predictivo clásico de

Shapiro, se mejoraba la predicción de bacteriemia, de forma que con PCT > 2 ng/ml se puede predecir una peor evolución clínica y una mayor probabilidad de bacteriemia (244).

En lo referente a la aplicabilidad de la determinación en ancianos vuelve a haber pocos estudios. Lai y cols. (247) realizaron un estudio incluyendo 262 pacientes con sepsis, observando que los niveles de PCT fueron significativamente mas altos en los pacientes con bacteriemia, y especialmente relevantes en pacientes mayores de 75 años, con una sensibilidad del 96%, una especificidad del 68,3% y un VPN del 98,8%. En este estudio concluyeron que, si bien la determinación de PCT en estos pacientes era útil para el diagnóstico de infección, su mayor valor se encuentra en descartar bacteriemia. Previamente Caterino y cols. (248) habían realizado un estudio para evaluar la capacidad de la PCT y de los leucocitos en pacientes mayores de 65 años para detectar bacteriemia en urgencias. Utilizaron el punto de corte de 0,2 ng/ml, obteniendo un VPN del 97% (IC95%: 92- 100). Conclusiones similares obtuvieron Stucker y cols. (249) en su estudio con pacientes mayores de 75 años donde concluyeron que la PCT era útil sólo para detectar a los pacientes con infección grave, siendo mucho mas limitada en los casos de SIRS no infecciosos, y para distinguir a pacientes con infección de los no infectados, en parte debido a la menor respuesta inflamatoria de los pacientes ancianos. Por ese motivo, no apoyan el uso sistemático de la PCT para detectar infección, relegándolo principalmente a la valoración de su gravedad.

Muchas de estas controversias en lo referente a la capacidad pronóstica

de la PCT hicieron que muchos autores valoraran en que medida la evolución de sus concentraciones podrían mejorar esa capacidad. Jensen y cols. (250) determinaron que el incremento de PCT por encima de 1 ng/ml al día actuaba como predictor independiente de mal pronóstico y de mala evolución. Posteriormente Suberviola y cols. (251) demostraron que la determinación seriada de PCT predecía mejor que una determinación única el pronóstico en los pacientes con shock séptico, de forma que el aclaramiento del 70% a las 48-72h discriminaba la supervivencia hospitalaria con una sensibilidad del 94,7% y una especificidad del 53%. Esto hace pensar que, al igual que con el lactato, el mayor valor predictivo de la PCT no se circunscribe a una única determinación sino a la monitorización de sus concentraciones en el tiempo.

Como limitaciones al uso de PCT cabe destacar que sus valores pueden estar elevados en otras situaciones diferentes a la infección bacteriana y/o sepsis, como es el caso de los neonatos (las primeras 48 horas), en situaciones de trauma grave o intervención quirúrgica mayor reciente, así como en pacientes con invasión fúngica masiva, infección aguda grave por paludismo, shock cardiogénico grave, anomalías severas de la perfusión, cáncer microcítico de pulmón y carcinoma de células C de tiroides. Por otro lado, los valores de PCT pueden estar disminuidos en fases precoces de la infección (menos de 6 h), en infecciones localizadas y en endocarditis subaguda. En estos casos se hace de especial importancia el seguimiento y la valoración del aclaramiento de PCT (225). Sin embargo, cabe destacar que los enfermos renales no presentan falsas elevaciones de la PCT ya que su eliminación es mayoritariamente por proteólisis y, por tanto, no pierde utilidad diagnóstica en

este perfil de pacientes. Tampoco se ve especialmente afectada en pacientes en tratamiento con antiinflamatorios, incluidos corticoides, ni en aquellos sometidos a técnicas de depuración extrarrenal (225). Por otro lado, cabe destacar que su disponibilidad a día de hoy en los servicios de urgencias es limitada por lo que todavía no se ha generalizado su uso.

1.5.3.4 Proadrenomodulina.

En los últimos años se ha empezado a utilizar como BMRlel la región medial de la proadrenomodulina (MRproADM). Se trata de un biomarcador que se incrementa en situaciones de estrés celular. Pese a que también se ha documentado su aumento en enfermedades diferentes a las infecciosas, como pueden ser la cardiovasculares (195-197,252), se ha demostrado su utilidad diagnóstica en la diferenciación entre infección bacteriana o vírica (253), así como en el diagnóstico de sepsis y su evolución a shock séptico (254,255). Además, la MRproADM ha demostrado su superioridad frente a la PCT en cuanto a capacidad predictiva de mortalidad a corto y largo plazo (256,257). También se ha documentado una gran capacidad para predecir bacteriemia (258). Su utilidad predictiva se ha demostrado principalmente en la neumonía adquirida en la comunidad, tanto de forma independiente como asociado a escalas clínicas pronósticas (PSI, CURB-65) (256,259-262).

Como limitación cabe reseñar que sus niveles aumentan con la edad, lo cual obliga a realizar correcciones en pacientes mayores de 70 años (260,263). Además, su disponibilidad en los servicios de urgencias es muy escasa, casi inexistente, por lo que no se da un uso extendido.

1.5.3.5 Otros biomarcadores.

Otros biomarcadores que se han barajado por su posible utilidad son la IL-6, sTREM1 y la neopterina. Sin embargo, su patrón cinético limitan su utilidad en los servicios de urgencias.

Como ya se comentó previamente, la IL-6 es sintetizada principalmente por las células del sistema mononuclear fagocítico, actuando como factor proinflamatorio en la fase aguda de la respuesta inflamatoria. Se ha descrito una gran sensibilidad y especificidad a la hora de diferenciar un SIRS no infeccioso de la sepsis, así como una gran capacidad predictiva de mortalidad (264). Su uso ha sido empleado especialmente en neonatología, donde otros marcadores como la PCT presentan más limitaciones, y en pacientes neutropénicos (265). Sin embargo, en sujetos adultos su capacidad para diagnosticar sepsis se ha mostrado inferior al de la PCT (266). Su rápida cinética provoca que alcance sus valores máximos a las 2-3 horas de la agresión bacteriana, lo que podría ser muy útil en la detección precoz del proceso infeccioso. Sin embargo sus valores descienden rápidamente, por lo que una determinación puntual podría estar fuera de la ventana diagnóstica, lo cual hace que sea escasamente útil en los servicios de urgencias.

El biomarcador sTREM1 es un receptor de superficie expresado en las células mieloides, similar a las inmunoglobulinas que se encuentran en la pared de neutrófilos y monocitos. Su incremento ha demostrado una correlación con la presencia de sepsis y de sus estadios de mayor gravedad, así como con la mortalidad. Sin embargo, sus valores pueden continuar elevados hasta varios días después de la agresión bacteriana. Este inconveniente, junto al hecho de

que en pacientes ancianos e inmunodeprimidos presenta serias limitaciones, hacen que este biomarcador sea poco aplicable en los servicios de urgencias (267,268).

La neopterina es liberada por macrófagos activados por interferón gamma. Su valor se ha centrado en su capacidad para distinguir entre etiología vírica frente a bacteriana ya que en estos últimos se eleva de forma más marcada y más precozmente. Su eficacia se ha corroborado especialmente en la infección respiratoria. No obstante, es reseñable que puede incrementarse también en respuesta a bacterias intracelulares, e incluso enfermedades no infecciosas. Su cinética es lenta alcanzando su pico máximo tras varios días lo que cuestiona su utilidad en las fases precoces de la agresión bacteriana (197).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La sepsis es un proceso intrínsecamente relacionado con la respuesta inmunológica a nivel sistémico y su presencia en un paciente condiciona el manejo inicial, lo que podría tener relación con el pronóstico a corto plazo. Cabe destacar que en los últimos años los servicios de urgencias han ido cobrando un protagonismo en la detección y en la puesta en marcha de las estrategias terapéuticas iniciales. Los servicios de urgencias suponen frecuentemente la puerta de entrada en el sistema sanitario de múltiples patologías agudas, incluida la sepsis desde sus estadios más leves a los más graves. Por este motivo, en las últimas décadas se ha hecho un esfuerzo por parte de la comunidad científica no solo para definir criterios más o menos estandarizados que permitan detectar al paciente séptico en base a conceptos adoptados por consenso, sino un esfuerzo en la detección precoz de situaciones de riesgo que obliguen a emplear una estrategia terapéutica más agresiva. En ese sentido, surge la necesidad de estratificar adecuadamente el riesgo en función de la mortalidad a corto plazo. Esta estrategia debería ser muy precisa, gozar de excelente sensibilidad y especificidad y sobre todo basarse en criterios objetivos que puedan ser universalizados para todos los servicios de urgencias.

Por ese motivo se plantearon varias escalas clínicas que permitirían una estratificación del riesgo a pie de cama. Sin embargo, ya se han comentado las limitaciones de dichas escalas. La escala MEDS ha sido la que más se ha usado en los servicios de urgencias por su sencillez y su buena correlación con la mortalidad, sin embargo, en los últimos años ha cobrado especial

importancia la escala PIRO, aunque todavía quedan pendientes más estudios que validen su uso en los servicios de urgencias. Otras escalas como el APACHE o el SOFA, si bien han demostrado su utilidad en las UCI, no lo han hecho en los servicios de urgencias.

En los últimos años, los BMRIel están adquiriendo mayor importancia debido a su capacidad para detectar la sepsis y sus distintos grados de gravedad, y pronosticar la probabilidad de bacteriemia o muerte. Si bien ningún biomarcador ha demostrado ser ideal, resultaría lógico plantear un posible papel de éstos a la hora de estratificar el riesgo de los pacientes sépticos.

Por último, reseñar que los criterios de sepsis están estandarizados y validados para la población adulta, pero no en la población geriátrica, donde es posible que no sean certeros debido a las modificaciones fisiológicas que ocurren con el envejecimiento. Esto puede hacer que no identifiquemos un grupo importante de pacientes con alto riesgo vital y, por tanto, condicionar el manejo inicial y diferir con el llevado a cabo en la población más joven, lo que podría tener consecuencias en el resultado final.

Teniendo en cuenta lo anteriormente escrito, tanto las escalas clínicas como los BMRIel podrían plantear limitaciones en la población anciana. Por ese motivo, sería de interés investigar qué variables tienen especial relevancia a la hora de definir el riesgo de muerte a corto plazo en pacientes ancianos, y el poder desarrollar una escala que nos permita estratificar dicho riesgo. Del mismo modo, cabría valorar en qué medida el papel de los BMRIel puede ser relevante en el desarrollo de una escala que clasifique el riesgo a corto plazo.

Considerando lo señalado previamente, la hipótesis de la presente tesis es que existen variables clínicas y analíticas específicas predictivas de mortalidad a corto plazo en los ancianos infectados con criterios de sepsis, y existe la posibilidad de desarrollar una escala con capacidad predictiva de mortalidad a 30 días en dicho perfil de pacientes.

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS.

El objetivo principal del estudio es:

- Diseñar un modelo predictivo de mortalidad a 30 días en el paciente anciano con sepsis atendido en los servicios de urgencias.

Los objetivos secundarios del estudio son:

- Describir las características clínicas de la población anciana con criterios de sepsis que acuden a los servicios de urgencias españoles.
- Estudiar la capacidad predictiva de los biomarcadores habitualmente empleados en los servicios de urgencias.
- Comparar el modelo predictivo desarrollado frente a la escala MEDS (*Mortality in Emergency Department Sepsis*).

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA.

4.1. Diseño del estudio

Estudio analítico, observacional de cohortes prospectivo que incluyó a los pacientes de 75 años o más atendidos por sepsis en los servicios de urgencias de trece hospitales españoles durante el año 2013. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del centro de referencia(Hospital clínico San Carlos de Madrid) y todos los pacientes o tutores autorizaron a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

4.2. Selección de pacientes

Se incluyeron mediante un muestreo por oportunidad los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión.

Los criterios de inclusión del estudio fueron:

- I. Edad mayor o igual a 75 años.
- II. Pacientes que consultan al servicio de urgencias por un episodio de infección aguda. La verificación del diagnóstico definitivo de la enfermedad infecciosa se llevó a cabo por el investigador principal de cada centro, teniendo en cuenta el informe de alta hospitalaria y a través de llamada telefónica a los 30 días de seguimiento después del evento índice.

- III. Presencia de dos o más criterios de SIRS (temperatura corporal mayor de 38° o menor de 36°, frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto, hiperventilación evidenciada por una frecuencia mayor de 20 respiraciones por minutos o PaCO₂ menor de 32 mmHg, recuento de leucocitos mayor de 12.000 células/ μ l o menor de 4.000/ μ l.)
- IV. Pacientes que dan su consentimiento para participar en el estudio.

El único criterio de exclusión fue que no se les pudiera realizar el seguimiento a los pacientes.

4.3. Lugar de estudio

El lugar del estudio fueron los servicios de urgencias pertenecientes a hospitales de la geografía española (Comunidad de Madrid, País Vasco, Cataluña, Castilla La Mancha, Murcia, Andalucía, Castilla-León, y Valencia) incluidos dentro de la red de centros del Grupo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (INFURG-SEMES). Los Hospitales que participaron en el estudio fueron el H. Clínico San Carlos de Madrid, H. Basurto de Bilbao, H. Bellvitge de Barcelona, H. de Talavera en Toledo, H. Virgen de la Luz de Cuenca, H. Reina Sofía de Murcia, H. Virgen de la Macarena de Sevilla, H. Fundación de Alcorcón en Madrid, H. del Henares de Madrid, H. Sant Pau de Barcelona, H. Rio Hortega de Valladolid, H. Galdakao en Vizcaya, Hospital de Alzira en Valencia.

4.4. Recogida de datos.

El registro de las variables se realizó mediante un cuaderno de recogida de datos electrónico. Los distintos criterios y parámetros fueron definidos previamente por el grupo INFURG-SEMES basándose en las guías clínicas y consensos previamente publicados, y posteriormente difundidos a los integrantes de cada servicio de urgencias participante por el investigador principal de cada centro. Se realizó un seguimiento posterior mediante consulta de la historia clínica electrónica y/o llamada telefónica para determinar el diagnóstico final tras la hospitalización y la mortalidad a los 30 días de la atención en urgencias.

4.5. Variables.

Las variables independientes, que fueron obtenidas en el primer momento de la atención tras la llegada del paciente al servicio de urgencias, fueron:

- Variables demográficas: edad y sexo.
- Antecedentes de patologías previas y escala de comorbilidad de Charlson (**Tabla 10**)(56). Basándonos en estudios previos que valoran la mortalidad a 30 días en función de la puntuación del índice de Charlson (269), se considero comorbilidad grave cuando esta puntuación era igual o mayor de 3 puntos.

Tabla 10. Escala de comorbilidad de Charlson.

PATOLOGÍA SUBYACENTE	PUNTUACION
Infarto de Miocardio	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
Enfermedad Vascular Periférica (incluye Aneurisma de Aorta 6 cm)	1
Enfermedad Cerebrovascular	1
HTA	1
Alcoholismo	1
Enfermedad tromboembólica	1
Arritmia	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía Leve (sin Hipertensión portal)	1
Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana	1
Hemiplejía	2
Enfermedad Renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órganos dianas (retinopatía, nefropatía ...)	2
Tumor sin metástasis (excluir si > 5 años desde el diagnóstico)	2
Leucemia (Aguda o Crónica)	2
Linfoma	2
Enfermedad Hepática moderada o severa	3
Tumor Sólido con metástasis	6
SIDA (no únicamente HIV positivo)	6

Tabla obtenida de Charlson et al. (56)

- Factores de riesgo de mala evolución: inmunosupresión o empleo de tratamiento inmunosupresor, institucionalización, ingreso hospitalario en los últimos 3 meses, portador de sondas o catéteres, instrumentalización y toma de antibiótico en los últimos 3 meses.
- Datos sobre la situación funcional basal (30 días antes del evento)

índice) del paciente según el índice de Barthel (**Figura 12**) (270,271).

Se definió la dependencia funcional grave como un índice de Barthel menor de 60 puntos.

Figura 12. Índice de Barthel.

COMER	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
5	NECESITA AYUDA para cortar la carne o el pan, pero es capaz de comer solo
0	DEPENDIENTE. Necesita ser alimentado por otra persona
VESTIRSE	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de quitarse y ponerse la ropa sin ayuda
5	NECESITA AYUDA. Realiza sólo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
0	DEPENDIENTE.
ARREGLARSE	
5	INDEPENDIENTE. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
0	DEPENDIENTE. Necesita alguna ayuda
DEPOSICIÓN	
10	CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia.
5	ACCIDENTE OCASIONAL. Menos de una vez por semana o necesita ayuda, enemas o supositorios
0	INCONTINENTE.
MICCIÓN (Valorar la situación en la semana anterior)	
10	CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí sólo.
5	ACCIDENTE OCASIONAL. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas u otros dispositivos.
0	INCONTINENTE.
IR AL RETRETE	
10	INDEPENDIENTE. Entra y sale sólo y no necesita ayuda de otra persona
5	NECESITA AYUDA. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda, es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse sólo.
0	DEPENDIENTE. Incapaz de manejarse sin una ayuda mayor.
TRASLADO SILLÓN – CAMA (Transferencias)	
15	INDEPENDIENTE. No precisa ayuda
10	MÍNIMA AYUDA. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física
5	GRAN AYUDA. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
0	DEPENDIENTE. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.
DEAMBULACIÓN	
15	INDEPENDIENTE. Puede andar 50 metros, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela sólo.
10	NECESITA AYUDA. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por otra persona. Precisa utilizar andador.
5	INDEPENDIENTE (en silla de ruedas) en 50 metros. No requiere ayuda ni supervisión.
0	DEPENDIENTE
SUBIR Y BAJAR ESCALERAS	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona
5	NECESITA AYUDA
0	DEPENDIENTE. Incapaz de salvar escalones.
<20:dependencia total; 20-40: dependencia grave; 45-55:moderada; 60 o más: leve	

Obtenido de Mahoney et al. (270)

- Datos clínicos: nivel del conciencia según la escala de coma Glasgow, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, cifras de presión arterial, signos de mala perfusión y saturación de oxígeno. Se definió hipotensión arterial como la presencia de presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg y la alteración del nivel de conciencia como una puntuación de la escala de coma de Glasgow menor de 15. También se definió como taquipnea a una frecuencia respiratoria igual o superior a 20 respiraciones por minuto.
- Datos analíticos en urgencias: hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, proteína C reactiva, procalcitonina, fibrinógeno, dímero D, creatin kinasa, lactato deshidrogenasa, ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, proteínas totales, lactato, NT-ProBNP, pH, bicarbonato, INR y actividad de protrombina. Se calculó el aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de MDRD (IMDS). **(Figura 13)**

Figura 13. Fórmula para el cálculo de MDRD4 (IDMS).

$$FG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{creatinina sérica en mg/dL}^{-1,154} \times \text{edad en años}^{-0,203}$$

(Por 0,742 si es mujer y además por 1,210 si es de la raza negra)

FG: filtrado glomerular.

- Datos microbiológicos: se registraron los cultivos solicitados en el servicio de urgencias y la muestra obtenida en ese caso. Se recogió igualmente si se habían solicitado o no antígenos de neumococo y legionella en orina.
- Diagnóstico en urgencias: se recogió el juicio clínico realizado en urgencias siendo codificados como pielonefritis aguda, infección urinaria de vías bajas, prostatitis, infección urinaria en portador de sonda, infección piel y tejidos blandos necrosante , no necrosante, pie diabético, infección de úlceras por presión, bronquitis aguda, EPOC agudizado, bronquiectasias infectadas, neumonía, absceso pulmonar, infecciones de óseas (artritis, osteomielitis, infección de prótesis) , faringoamigdalitis , sinusitis , otitis, infección espacios profundos del cuello, infección de dispositivos, infección abdominal (origen hepatobiliar, apendicitis, diverticulitis, peritonitis primaria), meningitis, encefalitis, meningoencefalitis. Se agruparon los diagnósticos en función del modelo de infección como infección urinaria, respiratoria, intraabdominal, IPPB, ORL, infección ósea, infección de SNC e infección de dispositivos.
- Diagnóstico al alta: se recogieron los datos del diagnóstico final al alta siguiendo la misma codificación que el diagnóstico de urgencias.
- Tratamiento del paciente: datos del tratamiento antibiótico

administrado en su atención inicial y durante su estancia en el servicio de urgencias registrando la hora de administración. También se obtuvieron datos sobre el tipo y volumen de fluidoterapia administrada.

- Lugar de ingreso. Destino o ubicación final del paciente codificados como sala de observación, unidad corta estancia (UCE), UCI, planta de hospitalización médica, planta quirúrgica y traslado a otro hospital.

Se consideró como variable de resultado la mortalidad por cualquier causa a los 30 días del evento índice.

4.6. Escala MEDS

Para el cálculo de la escala MEDS se tomó como referencia la escala descrita por Vorwerk y cols. (183) en la que se excluye la variable que hace referencia al porcentaje de cayados (bandas de neutrófilos), debido a que no existe disponibilidad en nuestro laboratorio (**Tabla 11**). Por ese motivo la máxima puntuación es 24 en lugar de 27 como está referido en la escala MEDS original descrita por Shapiro y cols. (180)

Para el cálculo de la escala se definió el criterio de enfermedad terminal como aquellos pacientes que presentaban enfermedad tumoral metastásica. Se definió taquipnea y el estado mental alterado con los mismos criterios descritos previamente. Se consideró hipoxemia en caso de saturación de oxígeno menor

de 90%. La situación de shock se definió como la presencia de hipotensión arterial sistólica <90 mmHg a pesar de fluidoterapia. Se determinó que el paciente presentaba infección de vías respiratorias inferiores según el diagnóstico realizado por el facultativo en base a datos clínicos sugestivos y/o presencia de infiltrado en la radiografía de tórax.

Tabla 11. Escala MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) modificada.

Enfermedad terminal	6
Edad mayor de 65 años	3
Taquipnea o hipoxia	3
Shock	3
Plaquetas. Recuento menor de $150 \times 10^3/L$	3
Estado mental alterado	2
Institucionalización en centro sanitario	2
Infección respiratoria de vías bajas	2

Se excluyen el criterio de cayados o bandas >5% por no disponibilidad en el SU.
Máxima puntuación 24 puntos.

Tabla obtenida de Vorwerk y cols. (183)

El cálculo final del resultado de la escala se realizó mediante la suma de los puntos asignados a cada una de las variables. El resultado de la escala MEDS no era conocido por el clínico responsable de la atención del paciente, de tal manera que fue calculado de forma retrospectiva por el personal investigador.

4.7. Método de análisis de las muestras

La PCR se determinó mediante inmunoanálisis enzimático cuantitativo (Slides VITROS CRP[®]) con una sensibilidad de 1 mg/L. La PCT se determinó mediante inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia (ELECSYS BRAHMS PCT[®]) con una sensibilidad de 0,02 ng/ml. El lactato fue determinado mediante métodos enzimáticos amperométricos (Roche OMNI S) o bien por métodos enzimáticos espectrofotométricos. Los leucocitos fueron identificados mediante sistemas de reconocimiento de patrones computados.

4.8 Análisis Estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar, o la mediana con el rango intercuartil en caso de asimetría. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias con su intervalo de confianza al 95% (IC95%).

En el análisis univariable se utilizó para las variables cualitativas la ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de las frecuencias esperadas fueran menores de 5. Para el análisis de las variables cuantitativas se usó la t de Student para muestras independientes cuando se trató de comparar dos grupos. En caso de asimetría se utilizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney).

Para el análisis multivariable se estableció una estrategia de construcción del modelo de regresión logística para evaluar la probabilidad de mortalidad a los 30 días desde su ingreso en urgencias. Se introdujeron las

variables que en el análisis univariable tuvieran un valor de significación de $p \leq 0,10$ junto con aquellas interacciones que, siguiendo el principio jerárquico, tuvieran significado clínico. Se usó un método de selección por pasos hacia atrás (*BackwardStep*) usando la prueba de razón de verosimilitud para ver la significación del modelo. Se construyeron las curvas de rendimiento diagnóstico (COR) para el modelo propuesto y así como la escala MEDS. Se presentaron las áreas bajo la curva (ABC) y su IC95% así como las “odds ratios” (OR) y sus IC95%. La calibración del modelo realizó calculando el Test de Hosmer-Lemeshow. Se realizó la validación interna del modelo mediante el método de re-muestreo *bootstrapping* realizando un total de 1000 replicaciones.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con error α menor a 0,05. El análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda del paquete estadístico SPSS 20.0 y STATA 12.0.

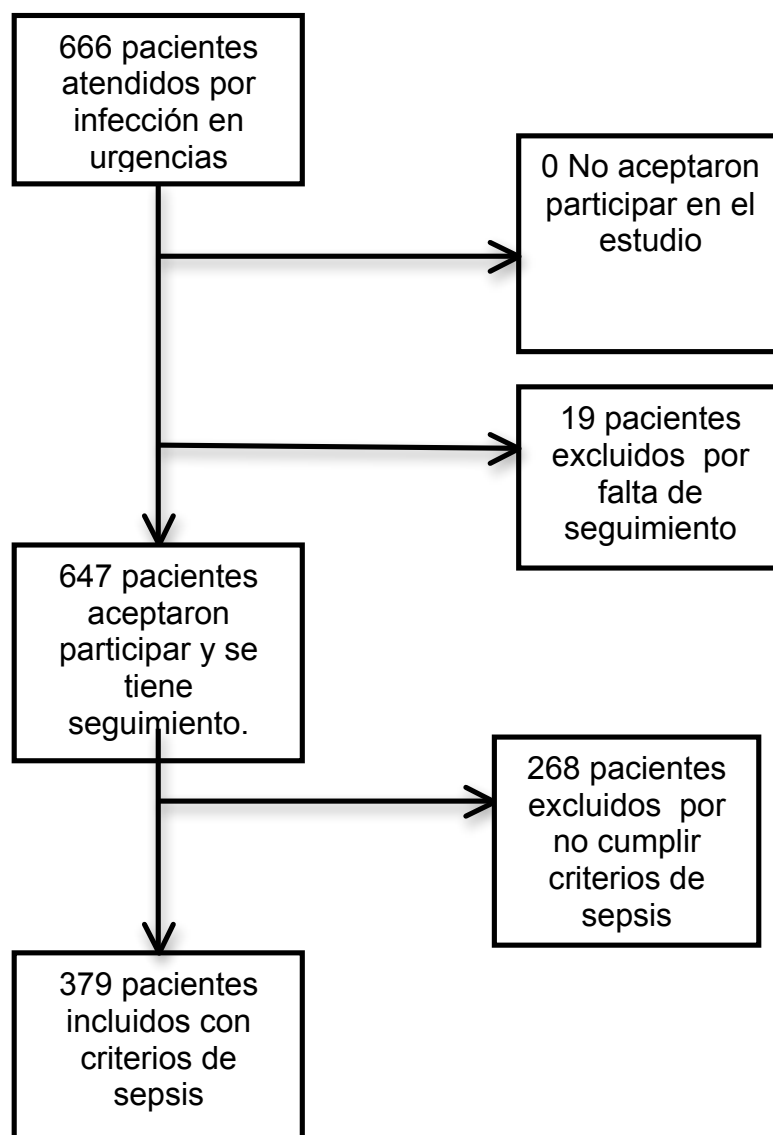
RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Estudio descriptivo.

Del total de 666 pacientes ancianos atendidos por infección en los servicios de urgencias durante el periodo del estudio, se incluyeron finalmente 379 pacientes con criterios de sepsis, que aceptaron participar en el estudio y de los que se disponían de datos de seguimiento. **(Figura 14).**

Figura 14. Diagrama de flujo del estudio.



La edad media de los pacientes fue de 83,84 (DE 5,78) años, con una mediana de 83 años (RIC79-88), de los cuales 186 (49,1%) de los pacientes fueron mujeres. Los antecedentes patológicos más frecuentes fueron la hipertensión arterial (74,4%), diabetes mellitus (30,6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (30,1%), arritmia (28,5%) , demencia (28,2%) y cardiopatía isquémica (21,1%) (**Tabla 12**)

El índice de Charlson medio fue de 2,54 (DE 2,2) siendo la mediana 2 (RIC 1-3). La media del índice de Charlson asociado a la edad fue de 3,9 (DE 0,7) y su mediana 4 (RIC 3-4). El número de pacientes con un índice Charlson grave fue de 150 (39,6%).

La media del índice de Barthel fue de 66 (DE 34) y la mediana de 75 (RIC 40-100). El número de pacientes que presentaron dependencia funcional grave fue de 113 (34,2%).

En relación con los factores de riesgo de mala evolución cabe destacar el uso previo de antibioterapia en los últimos 3 meses como el factor de riesgo más frecuente, presente en 187 (49,3%) casos. De éstos, 86 (22,7%) tomaron antibioterapia en el último mes y 73 (19,3%) dos o más antibióticos. Otros factores de riesgo frecuentes fueron la visita a urgencias en el último mes, observado en 162 (42,7%) pacientes, el ingreso previo en los últimos 3 meses, presente en 130 (34,3%), y la institucionalización, documentada en 100 (26,4%) casos. Otros factores de riesgo se incluyen en la **Tabla 13**.

Tabla 12. Características demográficas y patologías previas según criterios de Charlson.

Características	Muestra n=379
Edad (años)	
Media (DE)	83,84 (5,78)
Mediana (RI)	83 (79 – 88)
Sexo femenino – [n(%)]	186 (49,1)
Hipertensión arterial – [n(%)]	282 (74,4)
Infarto agudo de miocardio – [n(%)]	37 (9,8)
Enfermedad coronaria – [n(%)]	43 (11,3)
Insuficiencia cardiaca crónica – [n(%)]	63 (16,6)
Diabetes mellitus – [n(%)]	116 (30,6)
Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana – [n(%)]	74 (19,5)
Diabetes con afectación de órganos dianas – [n(%)]	42 (11,1)
Enfermedad Vascular Periférica – [n(%)]	34 (9,0)
Enfermedad Cerebrovascular– [n(%)]	61 (16,1)
Hemiplejía– [n(%)]	16 (4,2)
Arritmia– [n(%)]	108 (28,5)
Enfermedad tromboembólica– [n(%)]	23 (6,1)
Demencia– [n(%)]	107 (28,2)
EPOC– [n(%)]	114 (30,1)
Enfermedad del tejido conectivo – [n(%)]	11 (2,9)
Úlcus péptico– [n(%)]	29 (7,7)
Hepatopatía crónica– [n(%)]	11 (2,9)
Hepatopatía Leve (sin HTP)– [n(%)]	8 (2,1)
Enfermedad Hepática moderada o severa – [n(%)]	3 (0,8)
Insuficiencia Renal Moderada- severa – [n(%)]	56 (14,8)
Patología tumoral sólida con/sin metástasis – [n(%)]	61 (16,1)
Tumor sólido sin metástasis – [n(%)]	35 (9,2)
Tumor sólido con metástasis – [n(%)]	19 (5,0)
Leucemia (Aguda o Crónica) – [n(%)]	6 (1,6)
Linfoma – [n(%)]	5 (1,3)
VIH Positivo con/sin SIDA – [n(%)]	0 (0,0)

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; HTP: hipertensión portal.

Tabla 13. Factores de riesgo de mala evolución.

Factor de riesgo	N=379
Antibioterapia en los últimos 3 meses – [n(%)]	187(49,3)
→ Antibioterapia en el último mes – [n(%)]	86(22,7)
Visita a urgencias en el último mes – [n(%)]	162(42,7)
Ingreso previo en los últimos 3 meses – [n(%)]	130(34,3)
Institucionalización – [n(%)]	100(26,4)
Portador de sonda vesical – [n(%)]	38(10,0)
Corticoterapia – [n(%)]	40(10,6)
Instrumentalización – [n(%)]	27(7,1)
Inmunosupresores o quimioterapia – [n(%)]	24(6,3)
Colocación de catéter central – [n(%)]	4(1,1)

Los parámetros clínicos, que incluyen datos sobre la temperatura, la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica, saturación de oxígeno y el nivel de consciencia recogida como puntuación de la escala de coma de Glasgow, se obtuvieron en el primer momento de la atención tras la llegada del paciente al servicio de urgencias, y se recogen en la **Tabla 14**. El número de pacientes con nivel de consciencia alterado fue de 132 (34,8%).

Tabla 14. Parámetros clínicos.

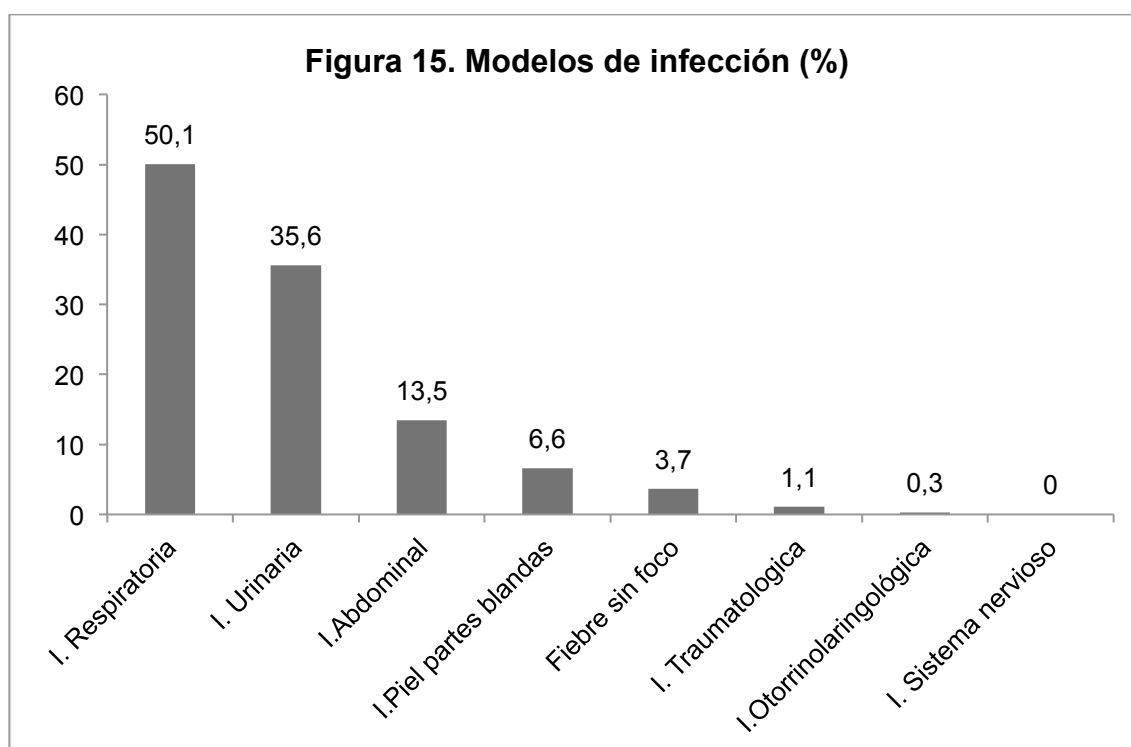
Parámetro	N=379
Temperatura (°C) –[media(DE)]	37,4(1,79)
Frecuencia cardiaca (lpm)– [media(DE)]	101,8(20,94)
Frecuencia respiratoria (rpm)–[mediana(RI)]	24,0(20-30)
Presión arterial sistólica (mmHg)– [media(DE)]	118,8(29,3)
Presión arterial diastólica (mmHg)– [media(DE)]	64,9(16,55)
Presión arterial media (mmHg)– [media(DE)]	82,9(19,2)
Saturación de oxígeno (%) – [mediana(RI)]	92,0(88-95)
Puntuación escala de Glasgow menor de 15 puntos – [n(%)]	132(34,8%)

Se solicitó la determinación de leucocitos en 375 (98,9%) pacientes, PCR en 243 (64,1%), PCT en 66 (17,4%) y lactato en 167 (44%). El número de pacientes que tenían resultados iniciales de leucocitos, PCR y PCT fue de 62 (16,4%), mientras que 29 (7,7%) pacientes tenían recogidos, además de éstos datos, el lactato. En la **Tabla 15** se incluyen los resultados de los parámetros analíticos obtenidos a la llegada de los pacientes a urgencias.

Tabla 15. Parámetros analíticos.

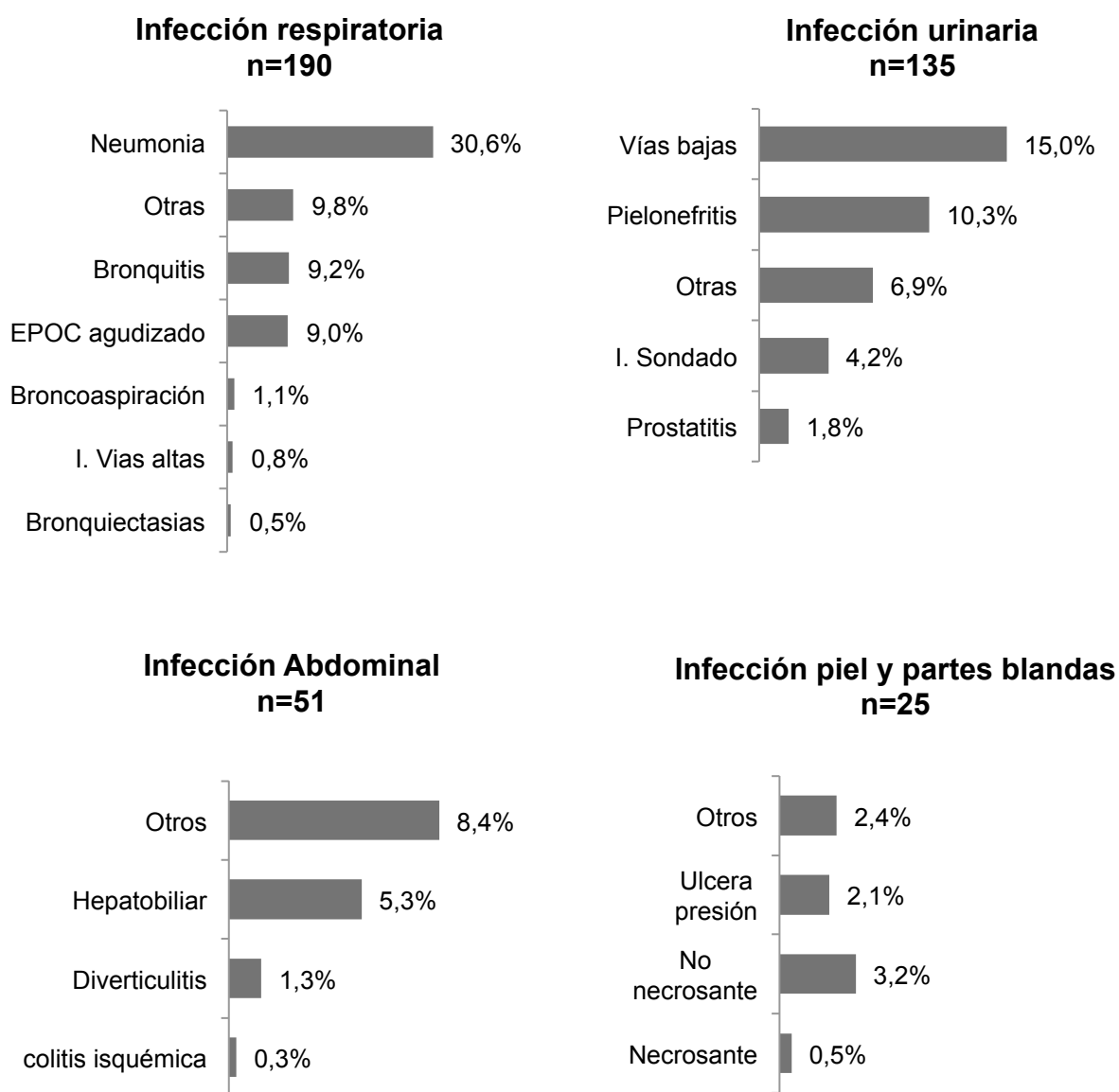
Parámetro	N=379
Leucocitos (x10E3/ul)– [mediana(RIC)]	15(10-20)
Hemoglobina (gr/dl)– [media(DE)]	12,32(2,07)
Hematocrito (%) – [media(DE)]	37,03(6,01)
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)– [mediana(RIC)]	216(161-308)
INR – [mediana(RIC)]	1,1(1-1,3)
Actividad Protrombina (%) – [mediana(RIC)]	74(12,9-89,25)
Fibrinógeno (mg/dl) – [mediana(RIC)]	585,5(489,25-728,25)
Dímero D (ng/ml) – [mediana(RIC)]	2007(835-5179)
Glucosa (mg/dl) – [mediana(RIC)]	144(118,4-178,1)
Urea (mg/dl) – [mediana(RIC)]	56(36-87,75)
Creatinina (mg/dl) – [mediana(RIC)]	1,2(0,93-1,81)
MDRD (ml/min/1,72m ²) – [mediana(RIC)]	47(30,9-64-39)
Sodio (mmol/L) – [media(DE)]	136,88(6,45)
Potasio (mmol/L) – [mediana(RIC)]	4,1(3,7-4,53)
LDH (U/L) – [mediana(RIC)]	383(233-540)
Creatin Kinasa (U/L) – [mediana(RIC)]	67(41-119)
ALT (U/L) – [mediana(RIC)]	19(13-33)
AST (U/L) – [mediana(RIC)]	29(21-44)
GGT (U/L) – [mediana(RIC)]	45(25-81)
Fosfatasa alcalina (U/L) – [mediana(RIC)]	100(81-148)
Bilirrubina (mg/dl) – [mediana(RIC)]	0,8(0,5-1,17)
Proteínas totales (g/dl) – [mediana(RIC)]	6,4(5,7-7,1)
PCR (mg/dl) – [mediana(RIC)]	11(4-21)
Procalcitonina (ng/ml) – [mediana(RIC)]	2,9(0,32-9,25)
Lactato (mmol/L) – [mediana(RIC)]	2,3(1,47-3,4)
NT-ProBNP (pg/ml) – [mediana(RIC)]	2640(817-8827,5)
PH – [mediana(RIC)]	7,43(7,37-7,47)
HCO3 (mmol/L) – [media(DE)]	23,97(5,03)

El modelo de infección más frecuente fue la infección respiratoria [190 (50,1%) pacientes], seguida de la infección urinaria [135 (35,6%)], la infección intraabdominal [51 (13,5%)] y la IPPB [25 (6,6%)]. Otros modelos de infección menos frecuentes incluían la fiebre sin foco [14 (3,7%)] y la infección traumatológica [4 (1,1%)]. **(Figura 15).**

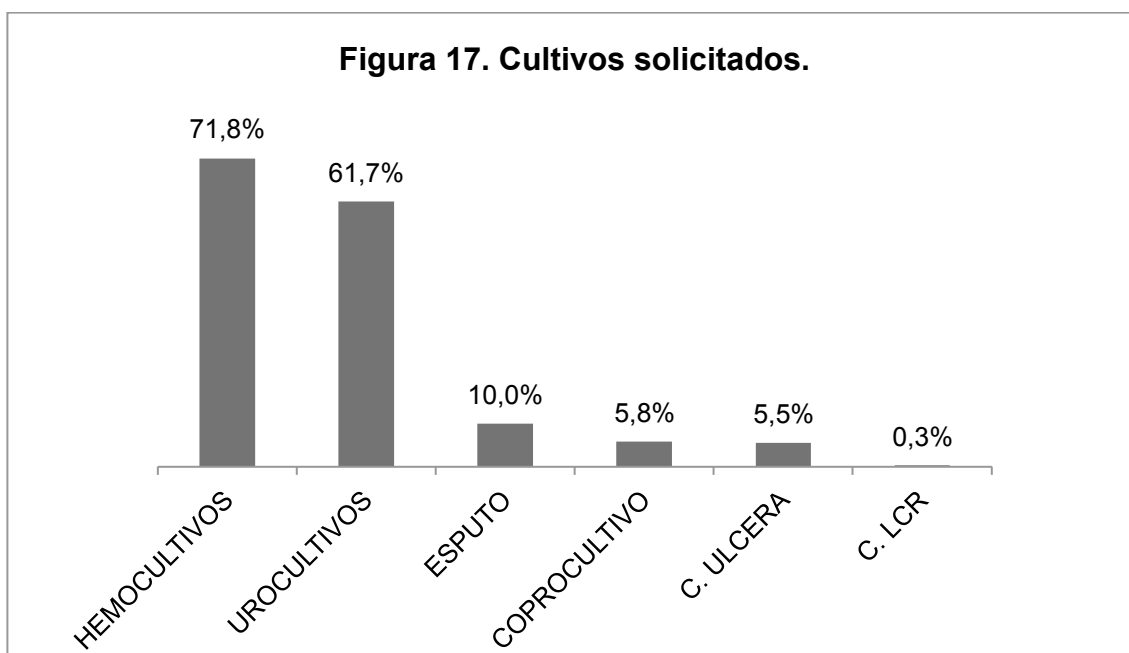


Los diagnósticos más frecuentes, según el modelo de infección, fueron: en el caso de la infección respiratoria, la neumonía [116 (30,6%) pacientes], en infección urinaria la infección urinaria de vías bajas [57 (15%) pacientes], en infección intraabdominal la de origen hepatobiliar [20 (5,3%) pacientes], y en la IPPB la no necrotizante [12 (3,2%)] **(Figura 16).**

Figura 16. Principales diagnósticos según los modelos de infección más frecuentes

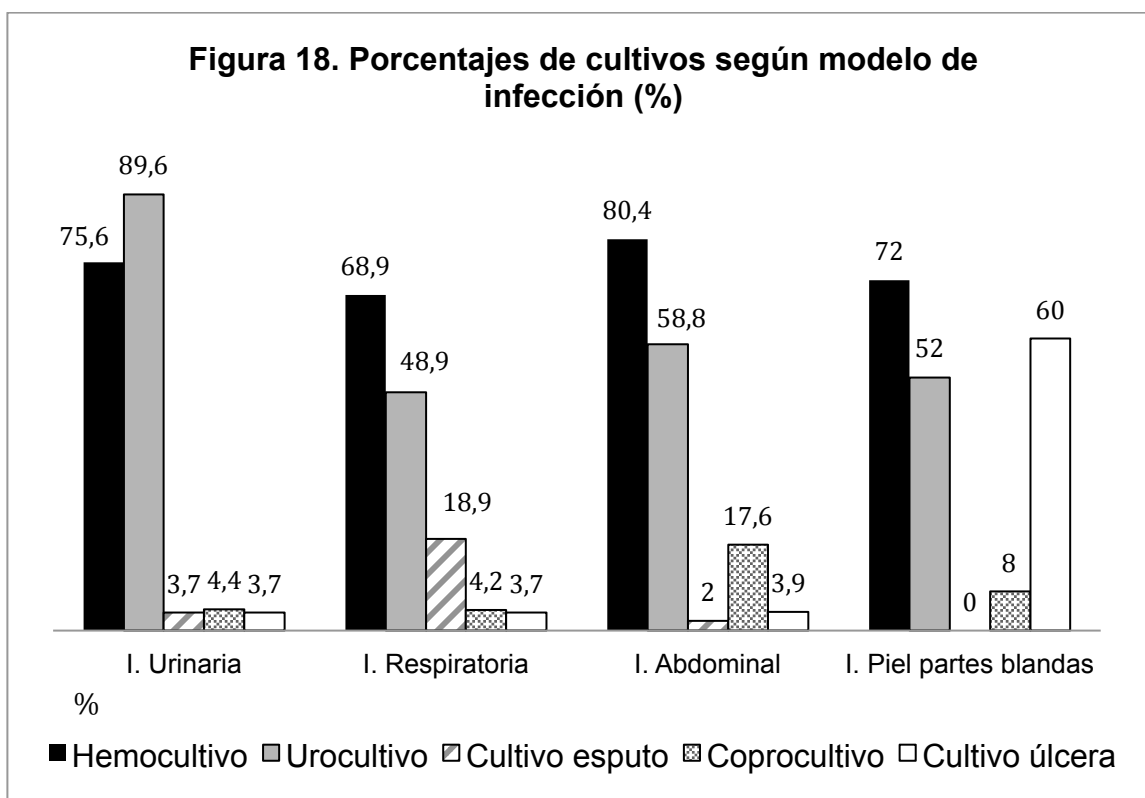


En relación con los cultivos, los más frecuentemente solicitados fueron los hemocultivos, en 272 (71,8%) de los casos, seguido de los urocultivos, en 234 (61,7%) pacientes. **(Figura 17).**



La relación de cultivos solicitados por modelo de infección se describe en la **Figura 18**. Destacan en todos los modelos de infección la toma de hemocultivos y urocultivos, siendo éste último el más frecuente en la infección urinaria [121 (89,6%) pacientes]. Por otro lado, destaca en la infección respiratoria la toma de cultivo de esputo en 36 (18%) pacientes, la toma de coprocultivos en infección intraabdominal en 9 (17,6%) pacientes y el cultivo de úlcera en 15 (60%) pacientes con IPPB.

Se solicitó antigenuria de neumococo en 94 (24,8%) pacientes, siendo positivo en 7 (1,8%) pacientes. La antigenuria de legionella se solicitó en 88 (23,2%) pacientes de los cuales en 2(0,5%) pacientes fue positivo.

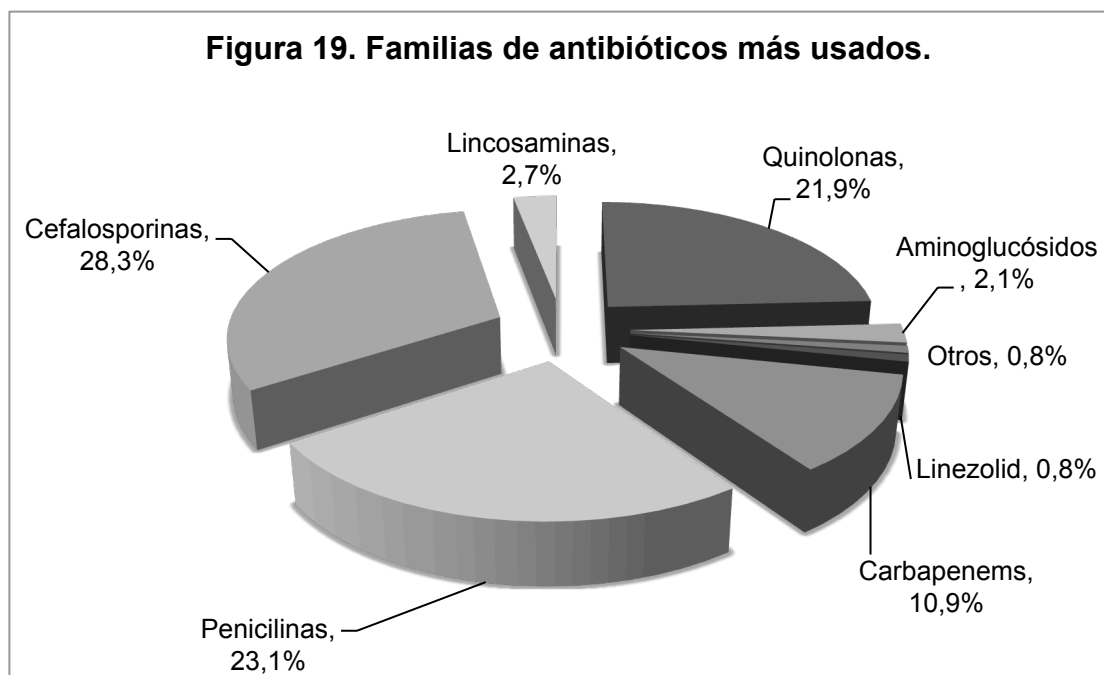


La relación de antimicrobianos más empleados, tanto a nivel global como según el modelo de infección, se describen en la **Tabla 16**. Destaca como el antimicrobiano más frecuentemente utilizado la ceftriaxona [120 (31,6%) pacientes], el levofloxacino [96 (25,3%) pacientes], la amoxicilina-clavulánico [74 (19,5%) pacientes] y la piperacilina-tazobactam [44 (11,6%) pacientes]. La familia de antimicrobianos más frecuentemente utilizada fueron los betalactámicos (62,9%), seguida de las fluorquinolonas (21,9%). Menos frecuentemente se utilizaron lincosaminas, macrólidos, imidazoles, glucopéptidos, linezolid y aminoglucósidos (**Figura 19**).

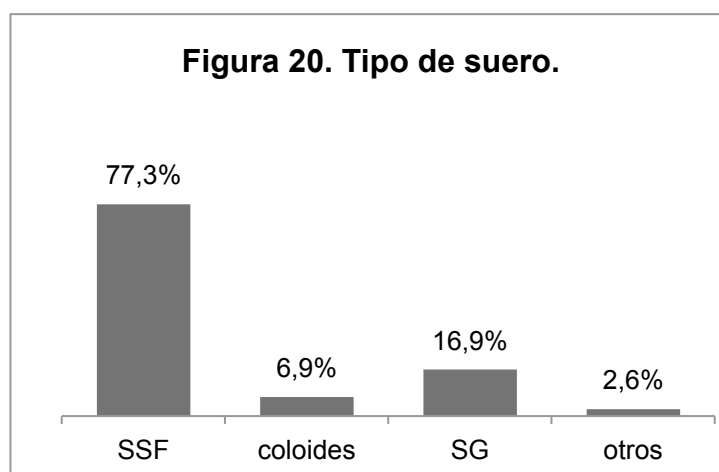
La administración del antibiótico se realizó dentro de las tres primeras horas en 103 (27,2%) pacientes, y en la primera hora en 33 (8,7%).

Tabla 16. Antimicrobianos empleados. Global muestra y por modelo de infección.

Antibiótico	Total muestra N=379	Infección respiratoria N=190	Infección Urinaria N=135	Infección Abdominal N=51	IPPB N=25
Ceftriaxona – [n(%)]	120(31,7)	56(29,5)	54(40,0)	10(19,6)	4(16,0)
Levofloxacino – [n(%)]	96(25,3)	79(41,6)	15(11,1)	5(9,8)	4(16,0)
Amoxicilina-clavulánico – [n(%)]	74(19,5)	35(18,4)	30(22,2)	6(11,8)	11(44,0)
Piperacilina tazobactam – [n(%)]	44(11,6)	15(7,9)	14(10,4)	22(43,1)	2(8,0)
Meropenem – [n(%)]	28(7,4)	10(5,3)	13(9,6)	5(9,8)	1(4,0)
Clindamicina – [n(%)]	14(3,7)	10(5,3)	3(2,2)	0(0,0)	2(8,0)
Ertapenem – [n(%)]	14(3,7)	6(3,2)	5(3,7)	4(7,8)	0(0,0)
Imipenem – [n(%)]	14(3,7)	4(2,1)	8(5,9)	2(3,9)	1(4,0)
Ninguno – [n(%)]	13(3,4)	8(4,2)	1(0,7)	2(3,9)	1(4,0)
Ciprofloxacino – [n(%)]	12(3,2)	0(0,0)	4(3,0)	7(13,7)	1(4,0)
Ceftazidima – [n(%)]	11(2,9)	6(3,2)	4(3,0)	0(0,0)	1(4,0)
Cefotaxima – [n(%)]	10(2,6)	5(2,6)	4(3,0)	1(2,0)	1(4,0)
Vancomicina – [n(%)]	10(2,6)	4(2,1)	2(1,5)	1(2,0)	2(8,0)
Azitromicina – [n(%)]	9(2,4)	9(4,7)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Metronidazol – [n(%)]	8(2,1)	1(0,5)	2(1,5)	4(7,8)	1(4,0)
Amikacina – [n(%)]	7(1,8)	0(0,0)	6(4,4)	0(0,0)	0(0,0)
Cefepime – [n(%)]	5(1,3)	4(2,1)	0(0,0)	0(0,0)	1(4,0)
Linezolid – [n(%)]	4(1,1)	0(0,0)	1(0,7)	1(2,0)	1(4,0)
Aztreonam – [n(%)]	3(0,8)	0(0,0)	3(2,2)	0(0,0)	0(0,0)
Claritromicina – [n(%)]	3(0,8)	3(1,6)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Gentamicina – [n(%)]	3(0,8)	1(0,5)	2(1,5)	0(0,0)	0(0,0)
Moxifloxacino – [n(%)]	3(0,8)	3(1,6)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Ofloxacino – [n(%)]	2(0,8)	0(0,0)	2(1,5)	0(0,0)	0(0,0)
Teicoplanina – [n(%)]	2(0,8)	0(0,0)	2(1,5)	0(0,0)	0(0,0)
Cloxacilina – [n(%)]	1(0,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Cotrimoxazol – [n(%)]	1(0,3)	1(0,5)	1(0,7)	0(0,0)	0(0,0)
Famciclovir – [n(%)]	1(0,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(4)
Fosfomicina – [n(%)]	1(0,3)	0(0,0)	1(0,7)	0(0,0)	0(0,0)
Ganciclovir – [n(%)]	1(0,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(4)
Tobramicina – [n(%)]	1(0,26)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4)

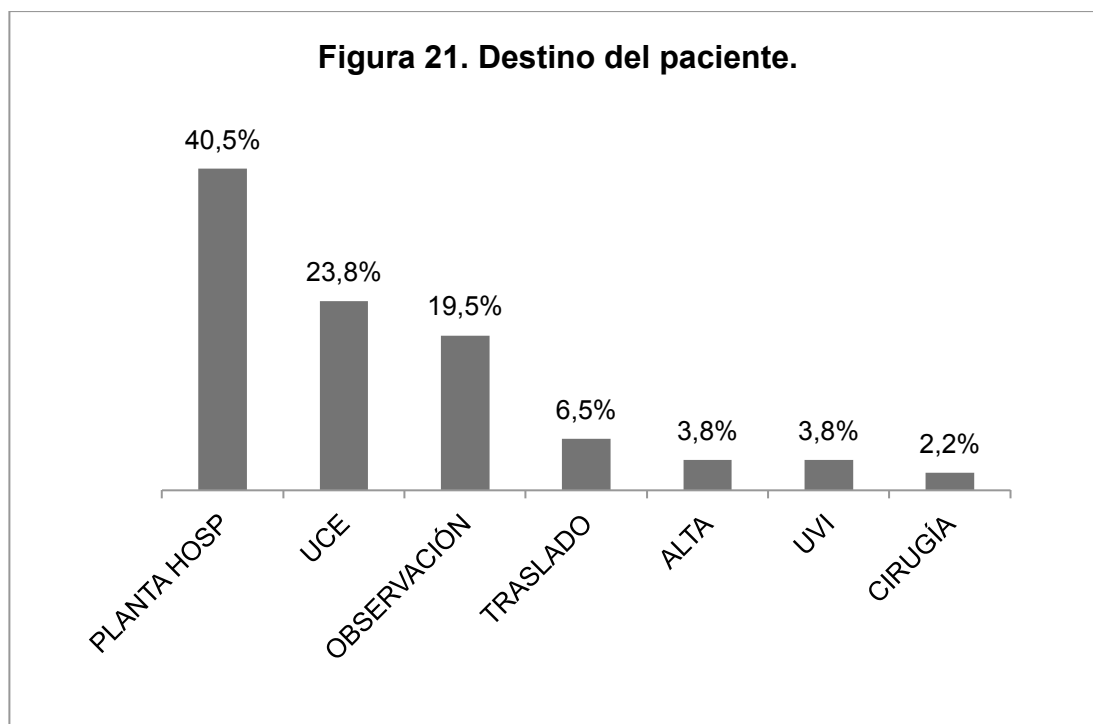


En relación con la fluidoterapia administrada, fue predominantemente a base de suero salino fisiológico (SSF) [293 (77,3%) pacientes], utilizándose con menor frecuencia el suero glucosado (SG) [64 (16,9%) pacientes] y coloides [26 (6,9%) pacientes] (**Figura 20**).

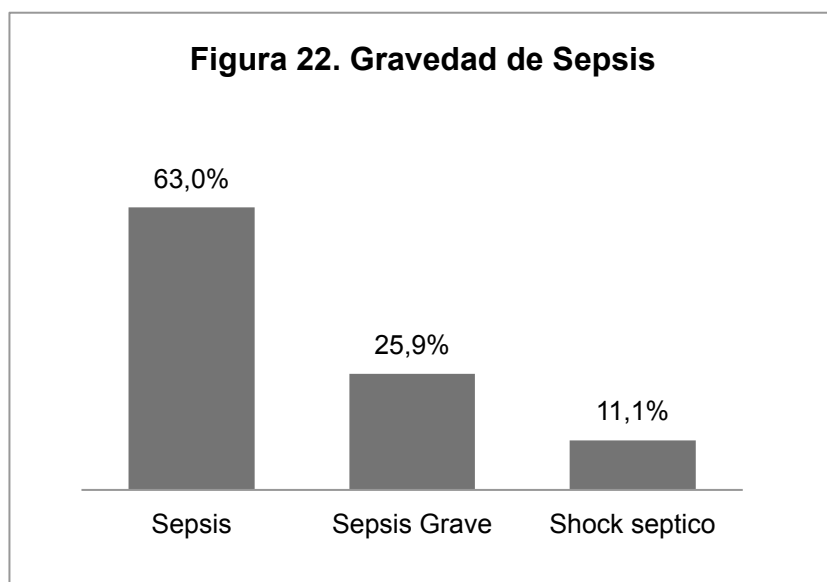


La mediana de cantidad de suero administrado en la primera hora fue de 500 ml (RIC100-1000) y la mediana de volumen de suero en las 5 horas posteriores fue de 500 ml (RIC500-1000).

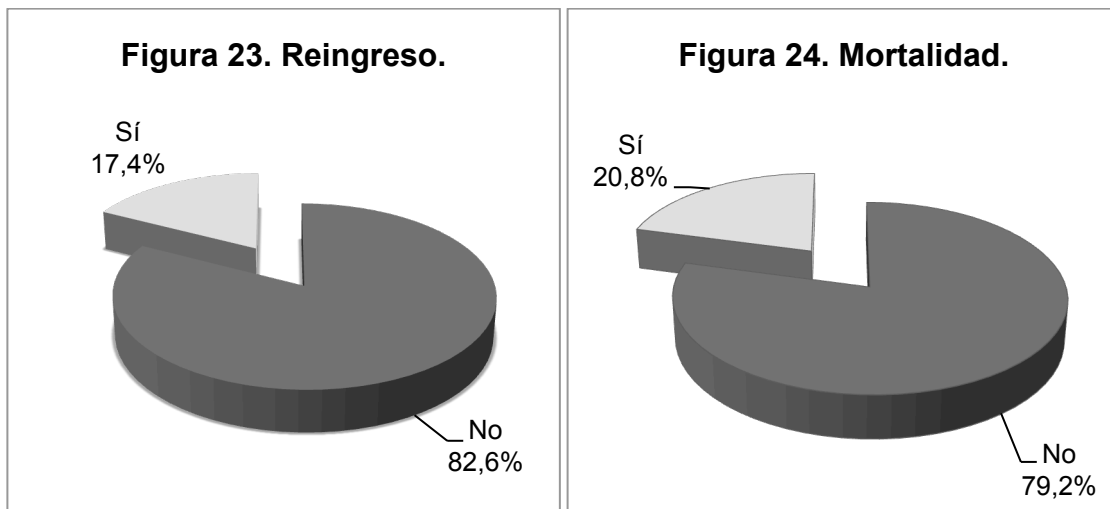
La ubicación definitiva más frecuente del paciente desde urgencias fue el ingreso en la planta de hospitalización [154 (40,5%) pacientes], seguido del ingreso en la unidad de corta estancia [90 (23,8%) pacientes] y en la sala de Observación [74 (19,5%) pacientes]. Catorce (3,8%) de los pacientes fueron ingresados en la UCI y 8 (2,2%) requirieron ingreso en planta quirúrgica. **(Figura 21).**



Noventa y ocho (25,9%) de los pacientes presentaron criterios diagnósticos de sepsis grave, mientras que 42 (11,1%) pacientes presentaron shock séptico (**Figura 22**).



Con respecto a los datos del seguimiento de los pacientes, 66 (17,4%) reingresaron durante los 30 días posteriores a la valoración en urgencias (**Figura 23**). La mediana de días hasta el reingreso fue de 22 días (RIC13-53). Así mismo, fallecieron 79 (20,8%) en los primeros 30 días del evento índice (**Figura 24**). La mediana de días hasta su fallecimiento fue de 10,5 días (RIC3-30,5).



5.2. Análisis univariable y multivariable. Variables predictoras de mortalidad.

Se realizó un análisis univariable para conocer la asociación de las variables independientes respecto a la mortalidad global a los 30 días. Las variables independientes fueron: datos demográficos, patologías previas y grado de comorbilidad, factores de riesgo, la influencia de la hiperglucemia en no diabéticos y en diabéticos, la situación funcional basal, la presencia de hipotensión, datos de insuficiencia respiratoria y variables analíticas. Los resultados se muestran en las **tablas 17 y 18**.

Destacan como variables asociadas a mortalidad a 30 días la hemiplejía ($p=0,021$), la presencia de enfermedad de tejido conectivo ($p=0,041$), la insuficiencia renal moderada-severa ($p=0,058$) y la presencia de tumor sólido con metástasis ($p=0,003$).

Tabla 17. Análisis de mortalidad en aspectos demográficos y patologías previas.

Aspectos demográficos y patología previa		Mortalidad a los 30 días [n/N(%)]	p
Edad mayor de 85 años	Sí	31 / 191 (16,2)	0,026
	No	48 / 188 (25,5)	
Sexo	Varón	44 / 193 (28)	0,340
	Mujer	35 / 186 (18,8)	
Hipertensión arterial – [n(%)]	Sí	58 / 282 (20,6)	0,821
	No	21 / 97 (21,6)	
Infarto agudo de miocardio – [n(%)]	Sí	6 / 37 (16,2)	0,466
	No	73 / 342 (21,3)	
Enfermedad coronaria – [n(%)]	Sí	12 / 42 (27,9)	0,226
	No	67 / 336 (19,9)	
Insuficiencia cardiaca crónica – [n(%)]	Sí	16 / 63 (25,4)	0,330
	No	63 / 316 (19,9)	
Diabetes mellitus – [n(%)]	Sí	29 / 116 (25,0)	0,186
	No	50 / 263 (19,0)	
Diabetes sin afectación de órganos diana – [n(%)]	Sí	17 / 74 (23,0)	0,610
	No	62 / 305 (20,3)	
Diabetes con afectación de órganos diana – [n(%)]	Sí	12 / 42 (28,6)	0,191
	No	67 / 337 (19,9)	
Enfermedad Vascular Periférica – [n(%)]	Sí	6 / 34 (17,6)	0,630
	No	73 / 345 (21,2)	
Enfermedad Cerebrovascular – [n(%)]	Sí	14 / 61 (23,0)	0,658
	No	65 / 318 (20,4)	
Hemiplejia – [n(%)]	Sí	7 / 16 (43,0)	0,021
	No	72 / 363 (19,8)	
Arritmia – [n(%)]	Sí	26 / 108 (24,0)	0,328
	No	53 / 271 (19,6)	
Enfermedad tromboembólica – [n(%)]	Sí	5 / 23 (21,7)	0,913
	No	74 / 356 (20,8)	
Demencia – [n(%)]	Sí	24 / 107 (22,4)	0,634
	No	55 / 272 (20,2)	
EPOC – [n(%)]	Sí	21 / 114 (18,4)	0,446
	No	58 / 265 (21,9)	
Enfermedad del tejido conectivo – [n(%)]	Sí	5 / 11 (45,5)	0,041
	No	74 / 368 (20,1)	
Úlcus péptico – [n(%)]	Sí	7 / 29 (24,1)	0,650
	No	72 / 350 (20,6)	
Hepatopatía crónica – [n(%)]	Sí	3 / 11 (27,3)	0,594
	No	76 / 368 (20,7)	
Hepatopatía Leve (sin HTP)	Sí	2 / 8 (25,0)	0,770
	No	77 / 371 (20,8)	
Enfermedad Hepática moderada o severa – [n(%)]	Sí	1 / 3 (33,3)	0,505
	No	78 / 376 (20,7)	
Insuficiencia Renal Moderada- severa – [n(%)]	Sí	17 / 56 (30,4)	0,058
	No	62 / 323 (19,2)	
Tumor sólido con/sin metástasis – [n(%)]	Sí	16 / 61(26,2)	0,259
	No	63 / 318 (19,8)	
Tumor sólido sin metástasis – [n(%)]	Sí	5 / 35 (14,3)	0,316
	No	74 / 344 (21,5)	
Tumor sólido con metástasis – [n(%)]	Sí	9 / 19 (47,4)	0,003
	No	70 / 360 (19,4)	
Leucemia (Aguda o Crónica) – [n(%)]	Sí	3 / 6 (50,0)	0,076
	No	76 / 373 (20,4)	
Linfoma – [n(%)]	Sí	0 / 5 (0,0)	0,248
	No	79 / 374 (21,1)	

Tabla 18. Análisis univariable de mortalidad con factores de riesgo de mala evolución y variables clínico analíticas.

Factor de riesgo		Mortalidad a los 30 días [n/N(%)]	P
Antibioterapia en los últimos 3 meses – [n(%)]	Sí	48 / 187 (25,7)	0,018
	No	30 / 190 (15,8)	
Antibioterapia en el último mes – [n(%)]	Sí	28 / 86 (32,6)	0,002
	No	51 / 293 (17,4)	
Visita a urgencias en el último mes – [n(%)]	Sí	45 / 162 (27,8)	0,004
	No	34 / 217 (15,7)	
Ingreso previo en los últimos 3 meses – [n(%)]	Sí	37 / 130 (28,5)	0,012
	No	40 / 233 (17,2)	
Institucionalización – [n(%)]	Sí	22 / 100 (22,0)	0,740
	No	57 / 279 (20,4)	
Portador de sonda vesical – [n(%)]	Sí	8 / 38 (21,1)	0,973
	No	71 / 341 (20,8)	
Corticoterapia – [n(%)]	Sí	10 / 40 (25,0)	0,494
	No	69 / 339 (20,4)	
Instrumentalización – [n(%)]	Sí	5 / 27 (18,5)	0,758
	No	74 / 352 (21,0)	
Inmunosupresores o quimioterapia – [n(%)]	Sí	7 / 24 (29,2)	0,300
	No	72 / 355 (20,3)	
Colocación de catéter central – [n(%)]	Sí	2 / 4 (50,0)	0,193
	No	77 / 375 (20,5)	

Los factores de riesgo que se relacionaron con la mortalidad a 30 días fueron el uso de antibioterapia en el último mes ($p=0,002$), la antibioterapia en los últimos tres meses ($p=0,018$), la visita a urgencias en el último mes ($p=0,004$) y la presencia de ingreso hospitalario en los últimos 3 meses ($p=0,012$).

En el análisis univariable entre el modelo de infección y la mortalidad a 30 días no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 19**).

Tabla 19. Análisis univariable de mortalidad según modelo de infección.

Modelo de infección	Supervivientes a los 30 días	Fallecidos a los 30 días	p
I. Respiratoria [n(%)]	150(78,9)	40(21,1)	0,920
I. Urinaria [n(%)]	106(78,5)	29(21,5)	0,820
I. Abdominal [n(%)]	40(78,4)	11(21,6)	0,891
IPPB [n(%)]	21(84)	4(16)	0,537
I. ORL [n(%)]	0(0)	1(100)	0,208

El análisis de otras variables clínico analíticas asociadas de manera estadísticamente significativas con la mortalidad a los 30 días fueron la alteración del nivel de consciencia ($p<0,001$), el Barthel menor de 60 puntos ($p=0,006$), el índice de Charlson grave ($p=0,046$), la presencia de anemia ($p=0,013$), hematocrito menor de 30% ($p=0,007$), evidencia de saturación de oxígeno menor de 90% ($p<0,001$), aclaramiento renal según MDRD menor de 60 ml/min/1,72m² ($p=0,002$) y la presencia de hipotensión arterial ($p<0,001$) **(Tabla 20)**.

En relación con el análisis univariable de las variables continuas en relación con la mortalidad a los 30 días, destacan como estadísticamente significativos la edad, la presión arterial (sistólica, media y diastólica), la saturación de oxígeno, niveles de hemoglobina y hematocrito, aspectos relacionados con la función renal (urea, creatinina, MDRD), así como valores de PCR y pH **(Tabla 21)**.

Tabla 20. Análisis univariable de mortalidad con variables clínico analíticas.

Variables clínico-analíticas		Mortalidad a los 30 días [n/N(%)]	P
Nivel de consciencia alterado	Sí	48 / 132 (36,4)	<0,001
	No	29 / 234 (12,4)	
Hiperglucemia >140 mg/dl en no diabéticos y >200 mg/dl diabéticos	Sí	36 / 146 (24,7)	0,131
	No	42 / 231 (18,2)	
Hiperglucemia en no diabéticos	Sí	39 / 204 (19,1)	0,41
	No	39 / 173 (22,5)	
Barthel <60 puntos	Sí	30 / 113 (26,5)	0,006
	No	31 / 217 (14,3)	
Índice de Charlson grave	Sí	39 / 150 (26)	0,046
	No	40 / 229 (17,5)	
Anemia	Sí	47 / 184 (25,5)	0,013
	No	29 / 191 (15,2)	
Hematocrito <30%	Sí	13 / 35 (37,1)	0,007
	No	58 / 324 (17,9)	
Saturación de oxígeno <90%	Sí	37 / 108 (34,3)	<0,001
	No	34 / 225 (15,1)	
Plaquetopenia <150 x10E3/ul	Sí	18 / 74 (24,3)	0,332
	No	58 / 301 (19,3)	
MDRD <60 ml/min/1,72m ²	Sí	65 / 256 (25,4)	0,002
	No	13 / 116 (11,2)	
Hipotensión arterial	Sí	40 / 106 (37,7)	<0,001
	No	39 / 268 (14,6)	

En la **Tabla 22** se describen la OR y el IC95% de las variables asociadas a mortalidad a los 30 días identificados en el análisis univariable.

Tabla 21. Análisis de mortalidad variables continuas.

Variables continuas	Supervivientes a los 30 días	Fallecidos a los 30 días	p
Edad (años) – [media(DE)]	83,45(5,69)	85,33(5,89)	0,01
Presión arterial sistólica (mmHg) – [media(DE)]	122,03(29,07)	106,53(27,17)	<0,001
Presión arterial diastólica (mmHg) – [media(DE)]	66,69(15,59)	58,25(18,36)	<0,001
Presión arterial media (mmHg) – [media(DE)]	85,14(18,46)	74,34(19,66)	<0,001
Saturación de oxígeno (%) – [mediana(RIC)]	93(89-96)	89(84-95)	0,003
Leucocitos (x10E3/ul) – [mediana(RIC)]	14,5(10,2-18,9)	18,47(12,25-24,85)	<0,001
Lactato (mmol/L) – [mediana(RIC)]	2(1,4-3,21)	2,65(1,85-4,28)	0,196
Hemoglobina (gr/dl) – [media(DE)]	12,48(2,0)	11,71(2,2)	0,004
Hematocrito (%) – [media(DE)]	37,45(5,85)	35,39(6,39)	0,008
Glucosa (mg/dl) – [mediana(RIC)]	143(11-176)	151(121,25-200)	0,307
INR – [mediana(RIC)]	1,1(1-1,29)	1,19(1,07-1,36)	0,062
Urea (mg/dl) – [mediana(RIC)]	51(35-78)	78(53,53-141)	<0,001
Creatinina (mg/dl) – [mediana(RIC)]	1,16(0,9-1,59)	1,89(1,2-2,7)	<0,001
Plaquetas (x10E3/ul) – [mediana(RIC)]	213(163-289)	253(154,25-363,25)	0,124
MDRD (ml/min/1,72m ²) – [mediana(RIC)]	50,7(36,88-68,36)	30,35(19,68-47,45)	<0,001
Sodio (mmol/l) – [media(DE)]	136,66(5,41)	137,73(9,46)	0,194
PCR (mg/dl) – [mediana(RIC)]	9,38(3,3-18,37)	22(9,24-31,33)	<0,001
Procalcitonina (ng/ml) – [mediana(RIC)]	3,75(0,17-9,5)	2,92(1,08-11)	0,600
Actividad de Protrombina (%) – [mediana(RIC)]	75(2,98-91)	73(38-85)	0,981
PH – [mediana(RIC)]	7,43(7,38-7,47)	7,4(7,32-7,49)	0,031
Bilirrubina (mg/dl) – [mediana(RIC)]	0,7(0,5-1,1)	0,9(0,59-1,28)	0,336
LDH (U/L) – [mediana(RIC)]	369(223-529)	469(277,25-842,5)	0,025
NT-ProBNP (pg/ml) – [mediana(RIC)]	2054(784,8-4942)	4581,5(2037,8-12599,8)	0,085

Tabla 22. Variables asociadas a mortalidad a los 30 días identificados en el análisis univariable.

Variable	OR	IC95%		p
Tumor con metástasis	2,436	1,45	4,091	0,003
Uso de antibiótico en el último mes	1,87	1,262	2,772	0,002
Índice de Charlson grave	1,66	1,007	2,736	0,046
Anemia	1,916	1,144	3,21	0,013
Saturación de oxígeno menor de 90%	2,928	1,707	5,021	<0,001
MDRD menor de 60 ml/min/1,72m ²	2,696	1,419	5,123	0,002
Hipotensión arterial	3,559	2,118	5,981	<0,001
Alteración del nivel de consciencia	4,039	2,386	6,837	<0,001
Barthel menor de 60 puntos	2,169	1,233	3,815	0,006
Ingreso previo en los últimos 3 meses	1,658	1,12	2,454	0,012
Edad mayor de 85 años	1,573	1,05	2,357	0,026

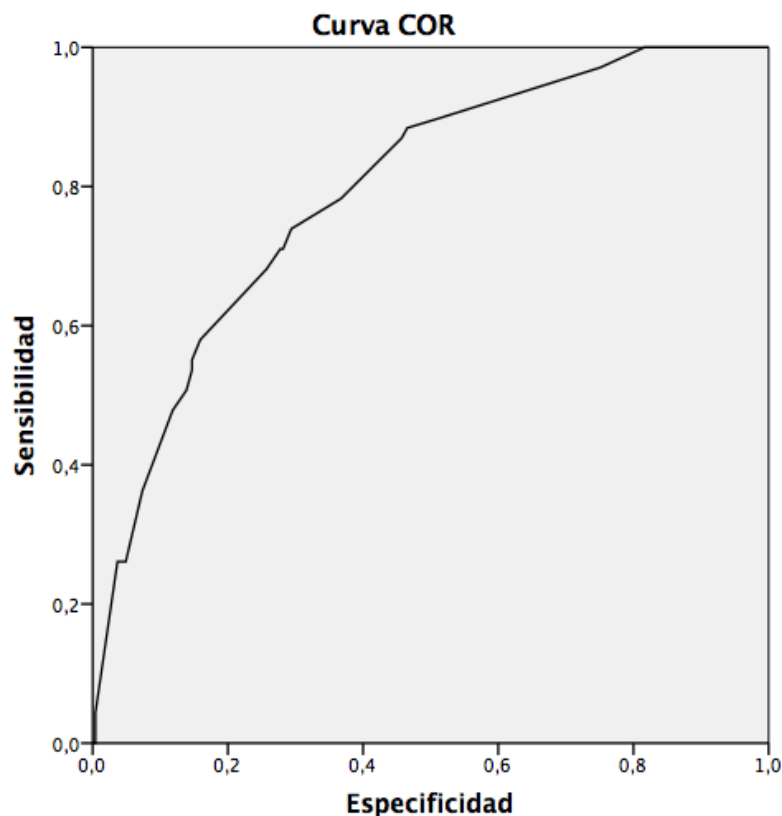
Tras la realización de un análisis multivariable, se obtuvo que la presencia de tumor sólido con metástasis, la saturación de oxígeno menor de 90%, el MDRD <60 ml/min/1,72m², la hipotensión arterial y el nivel de consciencia alterado fueron variables independientes asociadas a la mortalidad a 30 días (**Tabla 23**).

Tabla 23. Predictores independientes de mortalidad identificados en el análisis multivariable

Variable	β	Odds Ratio	IC 95%	p
Tumor sólido con metástasis	1,694	5,442	1,62-18,24	0,006
Saturación de oxígeno <90%	1,104	3,015	1,5-6,05	0,002
MDRD <60 ml/min/1,72m ²	0,863	2,371	1,02-5,52	0,045
Hipotensión arterial	0,890	2,435	1,19-4,99	0,015
Nivel de consciencia alterado	1,062	2,893	1,43-5,85	0,003

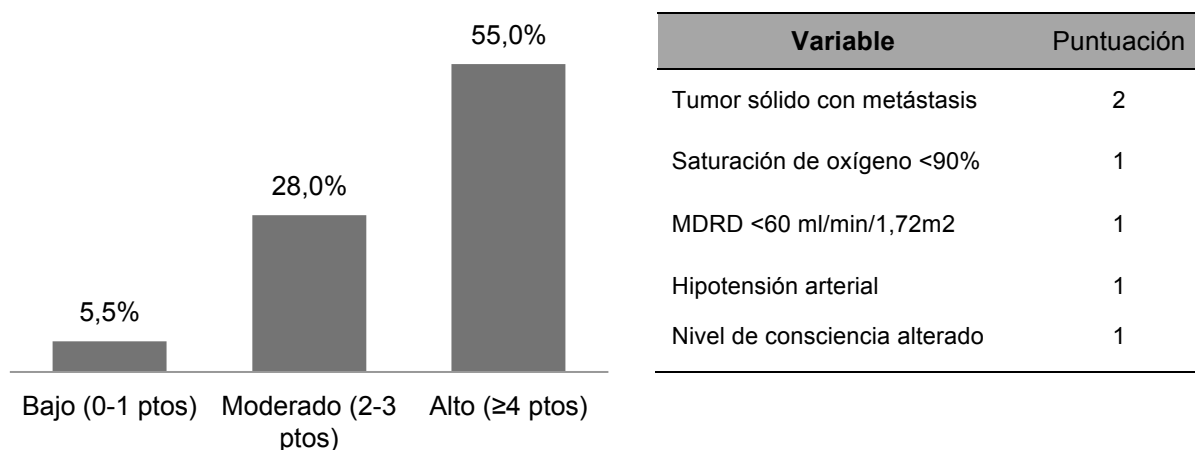
El modelo obtenido tuvo un área bajo la curva (ABC) de 0,778 (IC 95% 0,71-0,84; $p < 0,001$). En la **Figura 25** se muestra la curva de rendimiento diagnóstico (COR) del modelo propuesto respecto a su capacidad predictiva de mortalidad global a los 30 días. Tras la validación interna mediante *bootstrapping* el modelo propuesto obtuvo un ABC 0,791 (IC95% 0,708-0,840). La calibración del modelo tras la realización del test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow presentó un p-valor de 0,496. Este valor no significativo muestra que la mortalidad observada y la mortalidad predicha no fueron estadísticamente diferentes en los grupos de riesgo definidos por el test, lo que muestra que el modelo tiene un buen ajuste.

Figura 25. Curva COR del modelo propuesto respecto a la mortalidad global a 30 días.



Se realizó una escala de puntuación para cada variable y se categorizó en función del riesgo de mortalidad en alto (puntuación igual o mayor a 4 puntos), moderado (2-3 puntos) y bajo (0-1 puntos) (**Figura 26**). Tras la validación interna mediante *bootstrapping*, la escala obtuvo un ABC 0,788 (IC95% 0,716-0,845). La calibración de la escala tras la realización del test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow presentó un p-valor de 0,352.

Figura 26. Escala de puntuación del modelo propuesto y mortalidad asociada a cada categoría de riesgo.



5.3. Comparación del modelo propuesto frente a la escala MEDS.

En la **tabla 24** se muestra la mortalidad a 30 días en función de las categorías establecidas y calculadas mediante la escala MEDS. La mediana de la puntuación MEDS de los pacientes fue 7 (RIC 5-9), siendo las diferencias entre medianas del grupo de pacientes que fallecieron frente a los supervivientes estadísticamente significativas (**Tabla 25**).

Tabla 24. Mortalidad según puntuación de la escala MEDS.

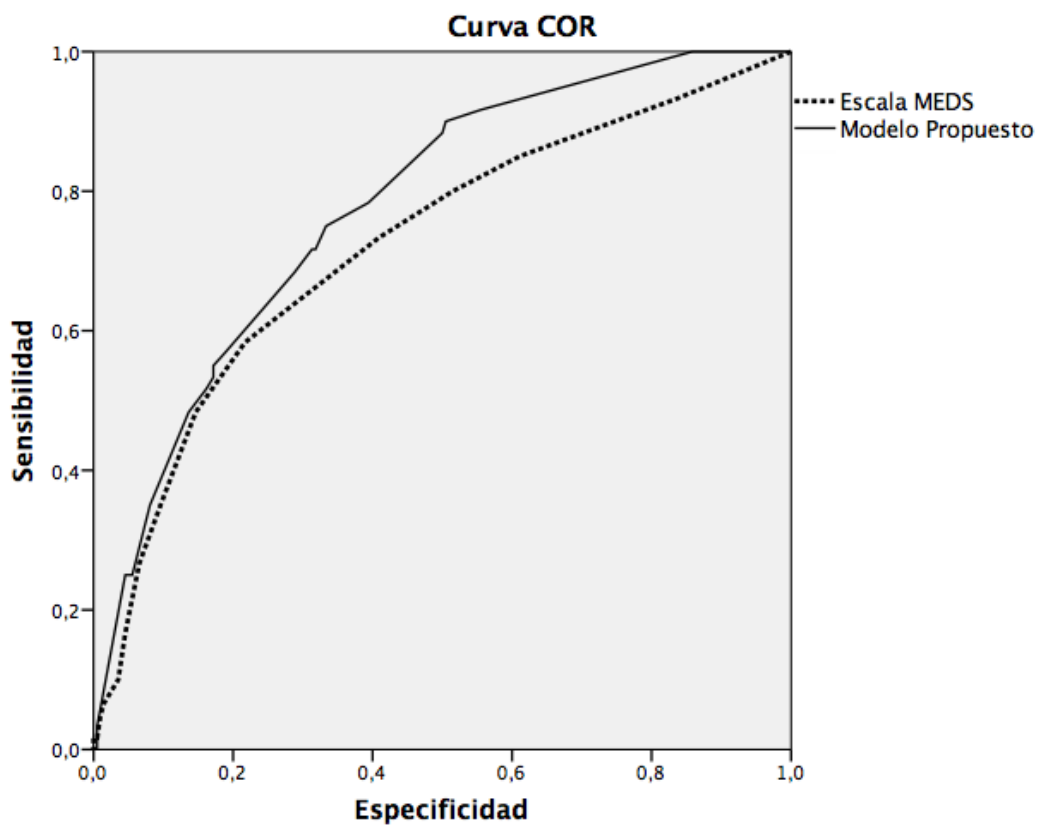
Escala MEDS (puntuación)	Supervivientes a los 30 días	Fallecidos a los 30 días	p
0-4	37(90,2)	4(9,8)	0,04
5-7	96(88,1)	13(11,9)	0,001
8-11	79(73,1)	29(26,9)	0,13
12-14	11(47,8)	12(52,2)	<0,001
≥ 15	3(33,3)	6(66,7)	0,001

Tabla 25. Mortalidad según puntuación de la escala MEDS.

Escala MEDS	Supervivientes a los 30 días	Fallecidos a los 30 días	p
Escala MEDS – [mediana(RIC)]	7(5-8)	9(7-12)	<0,001

El ABC del modelo basado en la escala MEDS fue de 0,722 (IC95% 0,645-0,799; $p < 0,001$). En la **Figura 27** se muestra las curvas COR y ABC del modelo propuesto frente a la escala MEDS para la mortalidad a 30 días.

Figura 27. Curva COR de modelo propuesto frente a la escala MEDS respecto a su capacidad predictiva de mortalidad a 30 días.



5.4. Capacidad predictiva de los biomarcadores respecto a la mortalidad global a 30 días

En la **Tabla 26** se describen las ABC, su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística para cada uno de los biomarcadores señalados respecto a la mortalidad global a los 30 días.

Tabla 26. Valores de ABC para los principales biomarcadores.

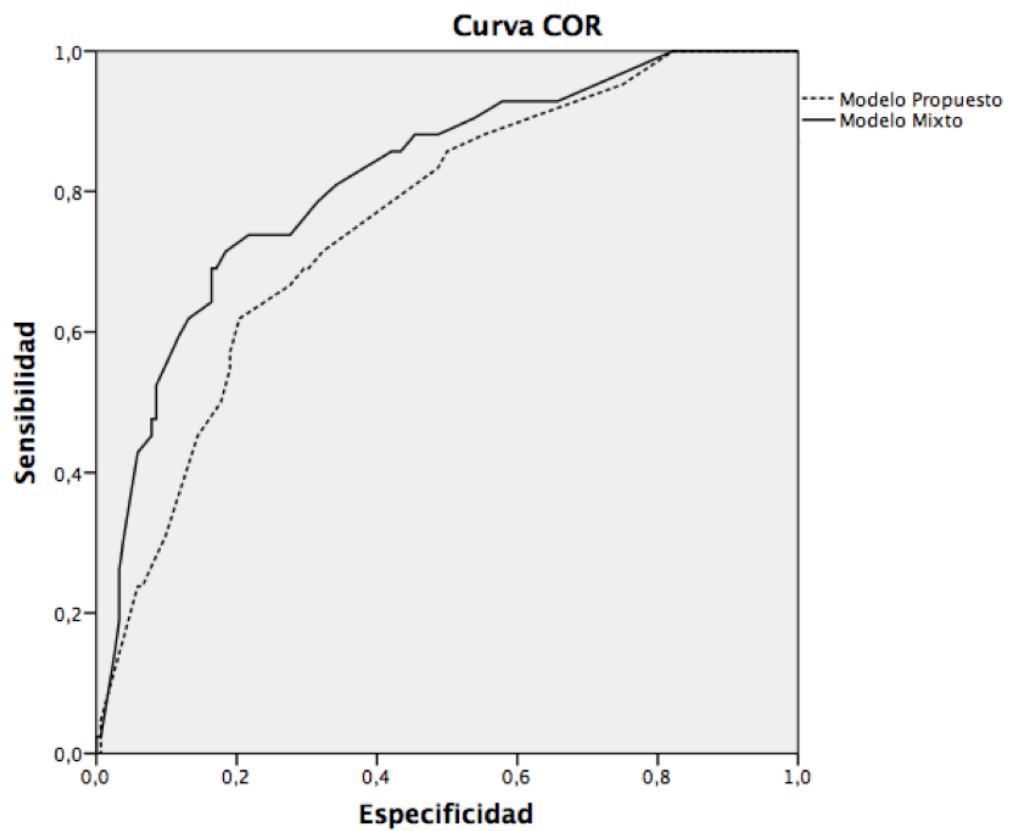
Biomarcador	ABC	IC95%	p
Leucocitos	0,619	0,541-0,696	0,001
Procalcitonina	0,547	0,386-0,708	0,600
PCR	0,722	0,641-0,804	<0,001
Lactato	0,612	0,513-0,712	0,029

5.5. Capacidad predictiva del modelo al añadir la PCR

Teniendo en cuenta la capacidad predictiva de los diferentes biomarcadores, se decidió incorporar la PCR al modelo propuesto para evaluar si existía una mejoría respecto al rendimiento pronóstico a corto plazo. Se estableció como modelo mixto aquel que incluía las variables del modelo propuesto y de la PCR. Se determinó el punto de máxima sensibilidad y especificidad de la curva COR en el valor de 20 mg/dl (S:58,3% IC95%: 43,28-72,07; E:78,53% IC95%: 71,9-84).

El ABC para el modelo mixto fue 0,819 (IC95% 0,747-0,892; $p < 0,001$). En la **Figura 28** se describe la curva COR del modelo mixto frente al modelo propuesto respecto a la mortalidad global a 30 días.

Figura 28. Curva COR del Modelo mixto frente al modelo propuesto respecto a la mortalidad global a los 30 días.



Se comprobó la ausencia de diferencias clínicamente relevantes entre la población que tenía solicitado PCR frente a los que no (**Tablas 27 y 28**).

Tabla 27. Factores de riesgo de mala evolución y variables clínico analíticas entre pacientes a los que se solicitó PCR y a los que no se les solicitó.

Factor de riesgo	PCR No solicitado	PCR Sí solicitado	p
Antibioterapia en los últimos 3 meses – [n(%)]	71(38)	116(62)	0,448
Antibioterapia en el último mes – [n(%)]	38(44,2)	48(55,8)	0,068
Visita a urgencias en el último mes – [n(%)]	56(34,6)	106(65,4)	0,644
Ingreso previo en los últimos 3 meses – [n(%)]	45(34,5)	85(65,4)	0,784
Institucionalización – [n(%)]	35(35)	65(65)	0,830
Portador de sonda vesical – [n(%)]	13(34,2)	25(65,8)	0,821
Corticoterapia – [n(%)]	12(30)	28(70)	0,412
Instrumentalización – [n(%)]	11(40,7)	16(59,3)	0,585
Inmunosupresores o quimioterapia – [n(%)]	6(25)	18(75)	0,251
Colocación de catéter central – [n(%)]	2(50)	2(50)	0,554
Variables clínico-analíticas			
Nivel de consciencia alterado – [n(%)]	48(36,4)	84(63,6)	0,864
Hiperglucemia >140 mg/dl en no diabéticos y >200 mg/dl diabéticos – [n(%)]	52(35,6)	94(64,4)	0,981
Hiperglucemia en no diabéticos – [n(%)]	72(35,3)	132(64,7)	0,912
Barthel <60 – [n(%)]	47(41,6)	66(58,4)	0,034
Índice de Charlson grave – [n(%)]	39(26)	111(74)	0,001
Anemia – [n(%)]	70(38)	114(62)	0,306
Hematocrito <30% – [n(%)]	12(24,3)	23(65,7)	0,859
Saturación de oxígeno <90% – [n(%)]	28(25,9)	80(74,1)	0,002
Plaquetopenia <150 x10E3/ul – [n(%)]	27(36,5)	47(63,5)	0,838
MDRD <60 ml/min/1,72m ² – [n(%)]	100(39,1)	156(60,9)	0,07
Hipotensión arterial – [n(%)]	34(32,1)	72(67,9)	0,309
Mortalidad a los 30 días – [n(%)]	30(38)	49(62)	0,663

Tabla 28. Características demográficas y patologías previas entre pacientes a los que se solicitó PCR y a los que no se les solicitó.

Aspectos demográficos y patología previa	PCR No solicitado	PCR Sí solicitado	p
Edad mayor de 85 años – [n(%)]	67(35,1)	124(64,9)	0,742
Sexo Mujer – [n(%)]	69(37,1)	117(62,9)	0,629
Hipertensión arterial – [n(%)]	101(35,8)	181(64,2)	0,962
Infarto agudo de miocardio – [n(%)]	12(32,4)	25(67,6)	0,645
Enfermedad coronaria – [n(%)]	16(37,2)	27(62,8)	0,847
Insuficiencia cardiaca crónica – [n(%)]	19(30,2)	44(69,8)	0,299
Diabetes mellitus – [n(%)]	44(37,9)	72(62,1)	0,581
Diabetes sin afectación de órganos diana – [n(%)]	33(44,6)	41(55,4)	0,082
Diabetes con afectación de órganos diana – [n(%)]	11(26,2)	31(73,8)	0,165
Enfermedad Vascular Periférica – [n(%)]	10(29,4)	24(70,6)	0,410
Enfermedad Cerebrovascular – [n(%)]	22(36,1)	39(63,9)	0,974
Hemiplejia – [n(%)]	5(31,2)	11(68,8)	0,693
Arritmia – [n(%)]	41(38)	67(62)	0,594
Enfermedad tromboembólica – [n(%)]	7(30,4)	16(69,6)	0,574
Demencia – [n(%)]	39(35,5)	69(64,5)	0,925
EPOC – [n(%)]	35(30,8)	79(69,3)	0,168
Enfermedad del tejido conectivo – [n(%)]	4(36,4)	7(63,6)	0,973
Úlcus péptico – [n(%)]	4(13,8)	25(86,2)	0,01
Hepatopatía crónica – [n(%)]	2(18,2)	9(81,8)	0,214
Hepatopatía Leve (sin HTP)	2(25)	6(75)	0,517
Enfermedad Hepática moderada o severa – [n(%)]	0(0)	3(100)	0,556
Insuficiencia Renal Moderada- severa – [n(%)]	17(30,4)	39(69,6)	0,350
Patología tumoral sólida con/sin metástasis – [n(%)]	16(26,2)	45(73,8)	0,086
Tumor sólido sin metástasis – [n(%)]	8(22,9)	27(77,1)	0,92
Tumor sólido con metástasis – [n(%)]	4(21,1)	15(78,9)	0,167
Leucemia (Aguda o Crónica) – [n(%)]	4(66,7)	2(33,3)	0,113
Linfoma – [n(%)]	2(40)	3(60)	0,847

5.6. Comparación del modelo mixto frente a la escala MEDS

Por otro lado, se comparó las curvas COR del modelo mixto frente al modelo propuesto y frente a la escala MEDS, presentando un mayor ABC el modelo mixto (**Figura 29 y Tabla 29**).

Figura 29. Curva COR del Modelo mixto frente al modelo propuesto y la escala MEDS respecto a la mortalidad a 30 días.

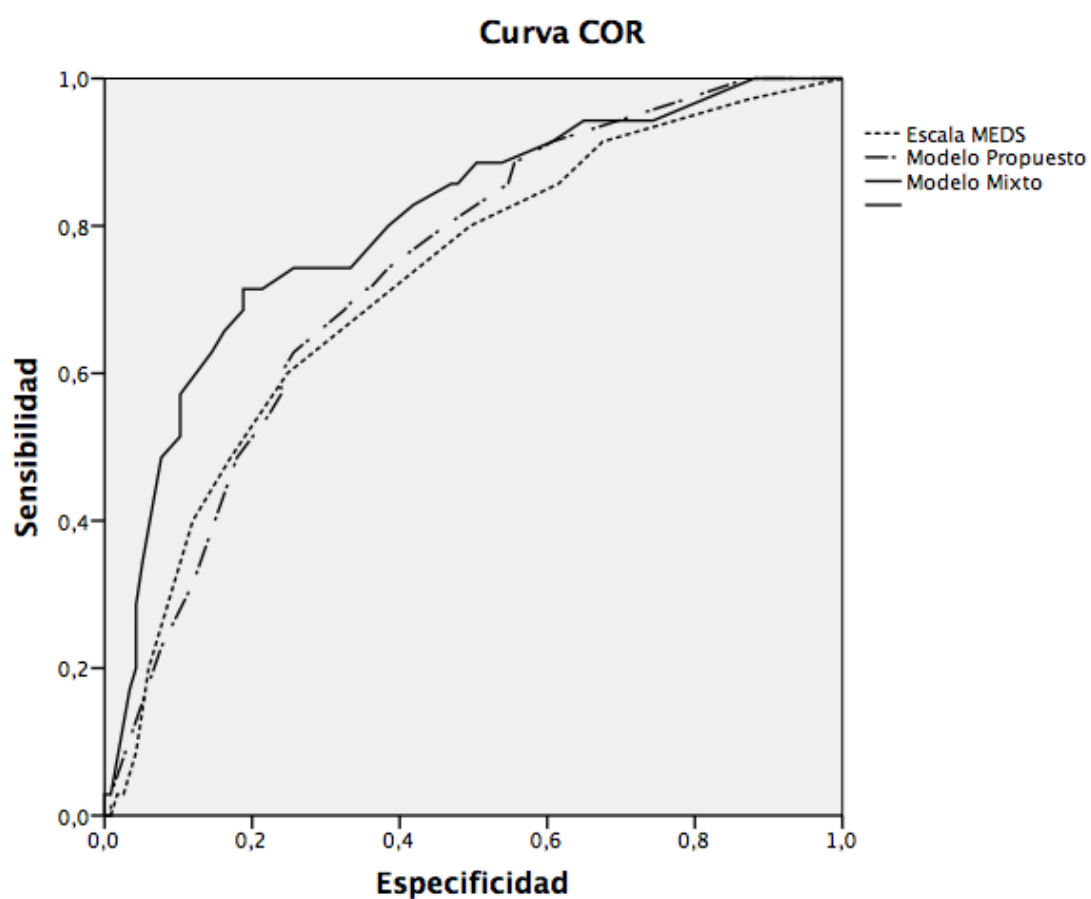


Tabla 29. Valores de ABC para los principales biomarcadores.

Biomarcador	ABC	IC95%	p
Modelo propuesto	0,778	0,710-0,840	p<0,001
Modelo Mixto	0,819	0,747-0,892	p<0,001
Escala MEDS	0,722	0,645-0,799	p<0,001

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En la presente tesis desarrollamos una escala predictiva de mortalidad a corto plazo para pacientes ancianos atendidos por un cuadro infeccioso y que asociaban criterios de SIRS, utilizando variables universalmente disponibles en cualquier servicio de urgencias hospitalario. Esta escala predictiva podría resultar útil a la hora de estratificar el riesgo y, por tanto, ser una herramienta de ayuda para la toma de decisiones terapéuticas, diagnósticas y de decisión de ingreso. Rivers y cols. (151) demostraron que una actitud terapéutica precoz y guiada por objetivos mejoraba la supervivencia de los pacientes de alto riesgo. Además, la detección precoz del paciente de alto riesgo supone un aspecto fundamental, más aún a la hora de decidir el inicio inmediato o no de la antibioterapia, ya que su retraso se asocia con una mayor mortalidad en los pacientes más graves (150).

Los resultados del análisis de regresión logística identificaron 5 variables independientes relacionadas con la mortalidad a 30 días. La variable tumor sólido con metástasis fue la que presentó una asociación más fuerte como predictor de mortalidad. La presencia de enfermedad neoplásica se ha relacionado en otros estudios con la mortalidad y ha sido incorporado en otras escalas pronósticas. Howel y cols. (173), en el desarrollo de su modelo de sistema PIRO, obtuvieron una asociación significativa entre la presencia de enfermedad neoplásica y una mayor mortalidad, siendo valorado con doble puntuación en el caso de enfermedad tumoral metastásica. Del mismo modo, Shapiro y cols. (180) obtuvieron una asociación significativa entre la presencia de enfermedad neoplásica y mortalidad, aunque sin especificar si existía

metástasis o no. Si bien en dicho estudio no se alcanzó significación estadística en el análisis multivariable, sí lo hizo la presencia de enfermedad terminal, la cual era definida como pacientes con cáncer metastásico o condición patológica con al menos un 50% de probabilidad de fallecer en los próximos 30 días según el juicio del médico responsable.

La hipoxemia, medida como saturación de oxígeno menor de 90%, presentó también una fuerte asociación con la mortalidad. A diferencia del modelo de la escala MEDS, en la que incluyen la variable “dificultad respiratoria” (definida como taquipnea, baja saturación o alto requerimiento de oxigenoterapia), no incluimos la taquipnea en nuestro modelo dado que se trataba de un criterio de inclusión. Por otro lado, en nuestro estudio, no se registró el requerimiento de oxigenoterapia. La medición de la saturación de oxígeno por pulsioximetría resulta un método rutinario sencillo, muy accesible en todos los servicios de urgencias, incluidos los servicios extrahospitalarios, y aporta un valor objetivo a la hora de estimar la presencia de hipoxemia sin necesidad de realizar una determinación de gases arteriales. Por otro lado, la gasometría arterial supone una prueba molesta para el paciente y sujeta a la iatrogenia, lo que limita su realización de forma rutinaria.

La alteración del nivel de consciencia resultó ser otra de las variables con fuerte asociación con la mortalidad. En nuestro estudio, en torno a un tercio de los pacientes presentaban alteración del nivel de consciencia. Esto puede estar relacionado con el hecho de que los pacientes ancianos tienen con gran frecuencia manifestaciones atípicas de su enfermedad (55,272). Este aspecto resulta de gran importancia, no sólo por el hecho de que la alteración del nivel de consciencia ha presentado esta correlación en otros estudios que valoran

las diferentes escalas pronósticas (MEDS, PIRO o SOFA) (169,173,180), sino porque, en el caso de los pacientes ancianos, puede ser una de las expresiones más frecuentes de mal pronóstico, especialmente en el caso de pacientes con deterioro cognitivo. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en pacientes ancianos infectados que eran valorados en los servicios de urgencias de tres hospitales españoles. En él se obtuvieron tres variables predictoras de mortalidad a los 30 días que incluían la alteración del nivel de consciencia, la taquipnea y la comorbilidad como factores independientes de mal pronóstico (273).

Otra variable pronóstica independiente de mortalidad a los 30 días fue la hipotensión arterial. Se ha descrito la relación del pronóstico del paciente séptico con los datos de inestabilidad hemodinámica y en especial en lo referente a la presión arterial. Sin embargo, en nuestra muestra, se valoraron exclusivamente datos relacionados con las cifras de presión arterial en el primer contacto tras su entrada en urgencias, sin incluir datos relacionados con la respuesta a la fluidoterapia. Este aspecto resulta importante ya que, a diferencia de la escala MEDS, no se valoró la hipotensión en el contexto de la definición de shock séptico. Así mismo, mientras el modelo PIRO de Howell y cols. (173) incluye únicamente datos de presión arterial sistólica, en nuestro estudio valoramos también la presión arterial media dentro de la variable hipotensión.

El último parámetro incluido en el modelo, fue el descenso del aclaramiento renal. Esto concuerda con la bibliografía existente, donde se incluyen con frecuencia datos de insuficiencia renal como afectación orgánica de la sepsis. El modelo PIRO de Howell y cols. (173) incluye los valores de

nitrógeno ureico en sangre (BUN, del inglés *Blood Urea Nitrogen*), y la escala SOFA los valores de creatinina (169). En la escala MEDS, a pesar de que Shapiro y cols. (180) observaron una correlación inicial entre los niveles de creatinina y la mortalidad, no se alcanzó significación estadística en el análisis multivariable, por lo que no fue incluida en la escala. En nuestro estudio se incluyó el aclaramiento de creatinina calculada mediante la fórmula MDRD que sólo precisa de parámetros de edad y creatinina sérica para su cálculo, lo que es accesible desde los servicios de urgencias. En nuestro estudio consideramos el aclaramiento de creatinina como un parámetro más apropiado para la valoración de la función renal. Esto es debido a que el valor de creatinina es un parámetro de poca exactitud a la hora de valorar dicha función en pacientes ancianos y está sujeta a factores de ajuste como la edad (274,275).

Tras el análisis multivariable se diseñó un modelo basado en las cinco variables expuestas. El modelo mantuvo una buena capacidad predictiva con un ABC de 0,778 (IC95% 0,71-0,84) que se sitúa en torno a la obtenida en otros estudios realizados con otras escalas pronósticas. Howell y cols. (173) obtuvieron un ABC de 0,83 en la cohorte de validación externa en su modelo PIRO pensado para los servicios de urgencias, aunque éste fue realizado en una muestra de pacientes con una edad media de 60 años. Por otro lado Groot y cols. (178) obtuvieron un ABC de 0,83 (IC95% 0,75-0,91) aunque en la cohorte de alto riesgo se obtuvo un ABC de sólo 0,68 (IC 95% 0,61-0,74). Recientemente, Chen y cols. (179) publicaron su estudio en el que obtuvieron un ABC para el modelo PIRO de 0,74 (IC95% 0,70-0,79) aunque excluyeron

pacientes con neoplasia metastásica y hepatopatía crónica. Un estudio realizado en los servicios de urgencias y en pacientes con sepsis grave y shock séptico, comparó los resultados de la escala MEDS, PIRO y SOFA obteniéndose un ABC para el modelo PIRO de 0,86 (IC95% 0,80-0,92), para la escala MEDS de 0,81 (IC95% 0,74-0,88) y para la escala SOFA de 0,78 (IC95% 0,71-0,85). Sin embargo, los pacientes sépticos no graves presentaron una edad mediana de 55 años lo que lo hace poco extrapolable a nuestro estudio (187). Por otro lado Shapiro y cols. (180), en el desarrollo de la escala MEDS, obtuvieron un ABC 0,82 en la cohorte de derivación mientras que en la de validación obtuvieron un ABC 0,76. Estos resultados contrastaron con el estudio de Jones y cols. (186) que encontraron que la escala MEDS obtenía un ABC de 0,61 (IC95% 0,50-0,72). Estos resultados fueron similares a los publicados por Nguyen y cols. [ABC 0,63 (IC95% 0,60-0,70)] (177). Sin embargo, Macdonald y cols. (187) obtuvieron valores de ABC superiores para la escala MEDS [0,81 (IC95% 0,74-0,88)]. Es importante reseñar que en todos los trabajos mencionados existe una gran variabilidad a la hora de valorar las distintas definiciones de casos y los criterios de inclusión, lo que pueden afectar a los resultados. Ninguno de los estudios mencionados fue diseñado para incluir pacientes ancianos mayores de 75 años, y la mayoría incluían exclusivamente pacientes con criterios de sepsis grave o shock séptico. Estos aspectos hacen difícilmente comparable los resultados de nuestro estudio con la bibliografía existente.

Uno de los aspectos más debatidos en relación con los procesos infecciosos ha sido el papel de los biomarcadores. Es importante reseñar que

no todos los servicios de urgencias españoles tienen acceso a dichos biomarcadores. Si bien la PCR y el lactato son los más ampliamente difundidos, consideramos la inclusión de la PCT en nuestro estudio debido a su gran capacidad predictiva. No obstante, su accesibilidad en urgencias es actualmente muy baja por lo que su obtención fue muy limitada. La determinación del lactato fue más frecuente, sin embargo no se observaron diferencias significativas a la hora de comparar sus valores cuantitativos.

Se calculó el ABC de cada uno de estos tres biomarcadores observándose una baja capacidad predictiva para el lactato y la PCT. El lactato ha sido comparado en varios trabajos que valoraban su capacidad pronóstica con otras escalas. Vorwerk y cols. (183) compararon la escala MEDS con el lactato obteniendo para esta última una pobre capacidad para predecir la mortalidad a los 28 días y presentando una ABC de 0,62 (IC95% 0.54-0.70), similar a la obtenida en nuestra muestra.

Por el contrario, los valores de PCR presentaron una buena capacidad de predicción cuando se estableció como punto de máxima sensibilidad y especificidad el valor de 20 mg/dl. No obstante, son conocidas las limitaciones de la PCR en relación a su capacidad pronóstica, especialmente en pacientes mayores donde el rango de la normalidad se ve modificado al alza en función de la edad. En nuestro estudio, los valores de PCR por encima de dicho punto de corte se establecieron como factor pronóstico independiente de mortalidad. A nuestro juicio, unos valores por encima de ese dintel presentarían una buena capacidad para pronosticar la mortalidad a corto plazo del paciente, incluso en ancianos, presentando una buena especificidad aunque resulte un parámetro poco sensible.

La incorporación de la PCR en el modelo mejoró su capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días. Este modelo mixto incrementaba el ABC hasta 0,819 (IC95% 0,747-0,892) frente al ABC de 0,778 (IC 95% 0,71-0,84) del modelo sin PCR. Esto plantea la posibilidad de diseñar una escala predictiva de mortalidad ajustada a una población anciana que incluya, no sólo parámetros clínicos y analíticos básicos, sino la incorporación de biomarcadores como la PCR.

En nuestro estudio también se calculó la puntuación según la escala MEDS presentando una correlación entre ésta y la mortalidad a los 30 días. La correlación se mantuvo cuando se categorizaron en 5 grupos en función de la puntuación, salvo en la categoría que incluía una puntuación entre 8 y 11 puntos. Estos resultados fueron similares a la bibliografía en el que la mortalidad se ve incrementada especialmente con puntuaciones mayores de 11 (187). En nuestra muestra, el modelo basado en la escala MEDS presentó un ABC de 0,72 (IC95% 0,645-0,799), siendo similar a los resultados comunicados en otros estudios a pesar de las diferencias en el perfil del paciente y la gravedad de la sepsis (177,180,186,187).

A pesar que en nuestra muestra la escala MEDS presentó una buena capacidad predictiva, al comparar los resultados del ABC de la COR, documentamos un mejor rendimiento pronóstico de nuestro modelo. A nuestro juicio, el parámetro de la escala MEDS denominado como “enfermedad terminal” podría inducir a la subjetividad ya que su definición como proceso patológico con más de un 50% de probabilidad para fallecer en los próximos 30 días está sujeto a la opinión del médico responsable. En nuestro estudio

empleamos la variable “tumor sólido con metástasis”, la cual implica un mal pronóstico a medio plazo, supone un parámetro más objetivo y presentó una fuerte asociación con la mortalidad a los 30 días. Por otro lado, en nuestro modelo no se incluye la edad como factor pronóstico, a diferencia de la escala MEDS que incluye la edad mayor de 65 años como parámetro a valorar, ya que nuestra muestra de estudio fue exclusivamente seleccionada para dicho grupo etario. Cabe destacar que la escala MEDS no fue diseñada expresamente para una población mayor y le adjudica a una edad superior a 65 años una puntuación de 3 puntos. Sankoff y cols. (276) realizaron la primera validación externa de la escala MEDS en pacientes que cumplían criterios de SIRS con un ABC de 0,84 (0,78–0,89). Sin embargo, aunque reclutaron una población heterogénea que incluía varios centros hospitalarios y entre ellos un centro con una población más envejecida, la edad mediana global del estudio fue de 56 años y el criterio de inclusión referente a la edad incluía todos los pacientes mayores de 18 años. Además, los parámetros de la escala MEDS incluían las bandas de neutrófilos o cayados, los cuales son a menudo datos inaccesibles en los análisis clínicos de muchos servicios de urgencias españoles. Por este motivo, esta variable ha sido eliminada de la escala MEDS en muchos estudios realizados en ese ámbito (183).

Por otro lado, en nuestro estudio y a diferencia de lo descrito en la escala MEDS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la mortalidad a 30 días respecto a la trombopenia, la institucionalización y las infecciones respiratorias de vías bajas.

Según nuestra opinión, el modelo que se expone en esta tesis consta de una serie de criterios fácilmente mensurables, lo que podría ser una ventaja a la hora de su aplicación en los servicios de urgencias. Esto podría tener aún más relevancia al centrarse en un grupo poblacional que, por lo general, es más complejo y se asocia a una mayor solicitud de pruebas complementarias, interconsultas a especialista, tiempos de estancia más prolongados e índice de ingreso más elevados en relación con los adultos más jóvenes (51,277).

En este trabajo planteamos el escenario de una población anciana en el que la mitad de los pacientes son mayores de 85 años. La avanzada edad de nuestra muestra supone un dato poco frecuente a la hora de valorar el pronóstico de pacientes con un cuadro séptico. La mayoría de los estudios que han valorado aspectos relacionados con la epidemiología y el pronóstico de la sepsis plantean edades inferiores (20,21). La edad supone un factor de riesgo, no sólo para desarrollar un cuadro séptico, sino que actúa además como predictor independiente de mortalidad (278-285). Así mismo, estos pacientes fallecen más precozmente durante la hospitalización y presentan con mayor frecuencia institucionalización tras el ingreso (34). En nuestro estudio, la mortalidad global se situó en torno a 1 de cada 5 pacientes, lo que supone una mortalidad similar a la descrita por Martin y cols. (34) que la situaban en torno al 27% en pacientes mayores de 65 años, frente al 17% en pacientes menores de dicha edad. Del mismo modo, cabe destacar que, a diferencia de los estudios mencionados, nuestra población fue reclutada en los servicios de urgencias y sus datos fueron recogidos en este entorno. En el estudio epidemiológico realizado por el grupo INFURG-SEMES, Martínez Ortiz de

Zárate y cols. (18) reclutaron datos sobre pacientes con infección que acudieron a urgencias durante un año. Si bien, en el mencionado estudio, la edad media de pacientes fue de 53 años, casi un tercio de los pacientes presentaban más de 70 años, lo que pone de relieve la gran afluencia de pacientes de edad avanzada que acuden al servicio de urgencias por un cuadro infeccioso. Este aspecto ha sido también objetivado en otros países donde se estima que dicho grupo etario origina el 15-25% del total de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarios (49). En este estudio, un total de 46 pacientes fallecieron por infección durante su valoración en los servicios de urgencias, de los cuales la edad media fue de 78 años, y 41 de ellos tenían más de 70 años.

Otro aspecto a mencionar es que en torno a un tercio de los pacientes presentaron comorbilidad grave según el índice de Charlson. Este aspecto puede resultar de importancia ya que es bien conocida la influencia de la comorbilidad como factor predictor de muerte en pacientes sépticos (163,286-288). Oltean y cols. (57) obtuvieron una asociación con la mortalidad en pacientes sépticos que presentaban un índice de Charlson igual o mayor a 3 puntos, concluyendo que debería ser considerado como un factor de riesgo de mortalidad y que podría justificar el ingreso directo en UCI.

Por otro lado, existen estudios que han demostrado la asociación entre la dependencia funcional y la mortalidad a largo plazo en pacientes hospitalizados con procesos infecciosos como la neumonía (289). También se ha documentado que la dependencia funcional al ingreso se asocia con la mortalidad, la discapacidad y la necesidad de institucionalización (290). En la presente tesis más de un tercio de los pacientes presentaban un índice de

Charlson grave o dependencia funcional con índice de Barthel menor de 60 puntos. Esto revela que los pacientes de nuestra muestra presentaban gran comorbilidad y/o dependencia funcional.

En lo referente a los factores de riesgo de mala evolución destacaron como más frecuentes el empleo de antibioterapia en los últimos tres meses, la visita a urgencias en el último mes y el ingreso previo en los últimos tres meses. Existen estudios en los que el uso previo de antibioterapia en los últimos meses se ha asociado a una mayor mortalidad debido a la mayor probabilidad de desarrollo de resistencias (155). A su vez, la selección de cepas resistentes se ha relacionado con un peor pronóstico en cualquier proceso infeccioso (291-295). En nuestra muestra, casi la mitad de los pacientes habían iniciado tratamiento antibiótico en los últimos meses lo que supone un porcentaje elevado. Por otro lado, la hospitalización reciente no sólo se relaciona con un aumento de las infecciones por microorganismos nosocomiales (281), sino que en el anciano puede suponer un factor asociado a una mayor morbilidad y mortalidad (51). Duaso y cols. (296) reflejaron que los ancianos frágiles atendidos en un servicio de urgencias presentaban una necesidad de ingreso hospitalario de un 24%, sufriendo deterioro funcional en un 14%-45% de los casos, y suelen tener un mal pronóstico a corto plazo (mortalidad del 10% y reingreso del 24% a los 3 meses). Desde este punto de vista, se admite que el paciente anciano presenta una mayor probabilidad de ingreso hospitalario y de visitas a los servicios de urgencias. En relación con éste último aspecto, cabe destacar que, en nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes habían visitado el servicio de urgencias en el último mes. Este

aspecto puede justificarse por la edad avanzada de la población estudiada, la comorbilidad asociada y la alta proporción de pacientes con dependencia funcional.

En lo referente al foco de infección, nuestro estudio presentó resultados similares a la bibliografía existente, siendo la infección respiratoria el modelo más frecuente. Angus y cols. (20) describieron el foco respiratorio en un 44% de los casos, seguida de la bacteriemia sin foco específico en el 17,3% y el foco genitourinario en el 9,1%. Sin embargo, este estudio no fue realizado en población anciana. Martin y cols. (34) describieron diferencias en cuanto al foco infeccioso en mayores de 65 años, donde destacaba el foco respiratorio (37,1%), urinario (28,2%), gastrointestinal (10,9%) e IPPB (4,4%).

En relación con las pruebas de microbiología realizadas destacan los hemocultivos. Si bien éstos, junto a la toma de urocultivos, han sido descritos como las pruebas microbiológicas más frecuentemente utilizadas en los pacientes con sospecha de infección que acuden a urgencias (18), destaca el alto porcentaje de pacientes en los que se realizaron. La dificultad en el diagnóstico clínico de los pacientes ancianos y el hecho de que se traten de muestras muy accesibles, podrían justificar la alta frecuencia de la toma de cultivos. Además, el mayor porcentaje de infecciones por microorganismos multirresistentes, en parte debido a la alta presión antibiótica, así como la hospitalización reciente, hacen a este colectivo poblacional más susceptible de realizarse pruebas microbiológicas con mayor frecuencia.

En cuanto a los antibióticos más empleados en el tratamiento, nuestros resultados fueron similares a otros estudios epidemiológicos realizados en los servicios de urgencias (18). Sin embargo, existe un mayor uso de antibióticos con cobertura anaerobia como la clindamicina, el metronidazol y el ertapenem, así como el uso de antibióticos con cobertura frente a *Pseudomonas spp.* como la piperacilina-tazobactam y el meropenem/imipenem. Esto podría estar justificado por una mayor frecuencia de infecciones nosocomiales o por microorganismos multirresistentes, así como una mayor frecuencia de infecciones respiratorias en pacientes con dependencia grave en los que se puede sospechar microaspiración.

En relación con el porcentaje de reingreso resultó similar al de otras patologías (17%), como el caso de la neumonía donde Prescott y cols. (297) documentaron una tasa de reingreso a los 30 días entre el 16,8% y 20,1%. En el caso de la sepsis, los datos referentes al reingreso varían de unos estudios respecto a otros en función de los criterios de inclusión. En un estudio retrospectivo recientemente publicado, se obtuvo un porcentaje de reingreso del 32%, aunque se incluyeron pacientes de todas las edades que habían sido hospitalizados previamente con el diagnóstico de sepsis grave o shock séptico con cultivos positivos (298). En otro estudio Goodwin y cols. (299) documentaron en pacientes que sobrevivieron a una sepsis grave un porcentaje de reingreso de 25,7% a los 30 días. Cabe destacar que en este estudio se reclutaron pacientes con sepsis grave y con una edad media en torno a los 69 años.

El presente trabajo presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, la inherente al tipo de muestreo realizado, condicionado por la presencia del investigador en el área de atención de urgencias. Esto significa que las conclusiones no pueden ser generalizadas a cualquier paciente, patología, periodo de tiempo o centro hospitalario. Sería deseable la realización de futuros estudios con una selección de pacientes consecutivos. En segundo lugar cabe destacar que no se realizó validación externa de los resultados. Sería conveniente diseñar nuevos estudios con el fin de hacer una validación prospectiva con otra población de pacientes ancianos de forma que permita evaluar la generalización de los resultados. En tercer lugar, se determinó el diagnóstico de infección en base al juicio clínico realizado en los servicios de urgencias en lugar de la evidencia objetiva de infección tras el aislamiento microbiano en cultivos. Sin embargo, la realización de un estudio en el que sólo se reclutaran pacientes con cultivos podría excluir pacientes con una potencial infección. Esto es especialmente relevante si admitimos que en muchas ocasiones no va a ser posible obtener una muestra microbiológica como es el caso de IPPB no necrotizantes que no se asocian a úlcera, infecciones intraabdominales, así como en la infección respiratoria donde en muchas ocasiones la situación del paciente hace difícil la toma de muestras de esputo. Del mismo modo los hemocultivos cuentan con una rentabilidad limitada, especialmente si, como ocurre con frecuencia, se extraen tras la administración de antibioterapia. En cuarto lugar, usamos como variable resultado la mortalidad a los 30 días por cualquier causa dada la contundencia de la variable, sin embargo, algunos pacientes pudieron fallecer por causas no atribuibles a la infección. Finalmente, destacar que no se incluyó información

sobre si algunos pacientes fueron objeto de algún tipo de limitación terapéutica. Sin embargo, todos los pacientes recibieron el tratamiento antibiótico apropiado en base a las guías locales según el modelo de infección y sus comorbilidades.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La presencia de tumor sólido con metástasis, la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal, la hipotensión arterial y la alteración del nivel de consciencia en la primera atención en urgencias, fueron factores pronósticos independientes de mortalidad global a 30 días en los pacientes de 75 años o más con sepsis.
2. La determinación cuantitativa de la proteína C reactiva a la llegada del paciente a urgencias mostró mejor capacidad predictiva de mortalidad global a los 30 días que el número de leucocitos, el lactato y la procalcitonina .
3. El valor igual o mayor de 20 mg/dl para la proteína C reactiva fue el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para predecir la mortalidad global a los 30 días en dicho grupo poblacional.
4. La inclusión de la proteína C reactiva en el modelo desarrollado mejoró su capacidad predictiva de mortalidad global a los 30 días.
5. EL modelo propuesto presentó un mayor área bajo la curva para predecir la mortalidad global a 30 días en comparación con la escala MEDS.
6. Uno de cada 5 pacientes ancianos atendidos en los servicio de urgencia por sepsis fallece en los primeros 30 días.

LISTA DE ABREVIATURAS

8. LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva
ALT	Alanina aminotransferasa
APACHE	Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation Assessment
AST	Aspartato aminotransferasa
BMRIel	Biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección
BUN	Blood Urea Nitrogen
CDC	Centers for Disease Control
COR	Curva de rendimiento diagnóstico
DE	Desviación estándar
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FiO ₂	Fracción inspiratoria de oxígeno
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidasa
HHS	Eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal
HTP	Hipertensión portal.
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IL-1 β	Interleucina 1 beta
INFURG-SEMES	Grupo de infecciones de la sociedad española de Medicina de urgencias y emergencias
INR	International Normalized Ratio
IPPB	Infección de piel y partes blandas
LDH	Lactato deshidrogenasa
LPS	Lipopolisacárido
MEDS	Mortality in Emergency Department Sepsis
MRproADM	Región medial de la proadrenomodulina

NT-ProBNP	N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide
OR	Odds Ratio
ORL	Otorrinolaringología
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PIRO	Predisposition, Infection, Response, and Organ failure
PNU	Polimorfismo de nucleótido único
RIC	Rango intercuartílico
SDM	Síndrome de disfunción multiorgánica
SEMES	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIRS	Síndrome de Respuesta inflamatoria sistémica
SNC	Sistema nervioso central
SNC	Sistema nervioso central
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
UCE	Unidad de Corta estancia
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VPN	Valor predictivo negativo

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Dieffenbach CW, Tramont EC, Plaeger SF. Mecanismos innatos (generales o inespecíficos) de defensa del huésped. En Mandell, Douglas y Bennett editor. Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7ª Edición. Editorial Elsevier. 2012:36-48.
2. Opal SM. The uncertain value of the definition for SIRS. Chest 1998; 113:1442-43.
3. Balk RA, Bone RC. The septic syndrome: definition and clinical implications. Crit Care Clin 1989; 5:1-8.
4. Ayres SM. SCCM's New Horizons Conference on Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med 1985; 13:864-66.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992; 20:864-74.
6. Bone RB, Grodzin CG, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1998; 112:235-43.
7. Rangel-Fausto S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). JAMA 1996; 273:117-123.
8. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. Crit Care Med 1997; 25: 372–374.

9. Marshall JC: SIRS and MODS: What is their relevance to the science and practice of intensive care?. Shock 2000; 14:586-589.
10. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: A Study of doctors' knowledge and perception about sepsis. Crit Care 2004; 8:R409-13.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-61.
12. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23:1638-52.
13. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA 2001; 286:1754-1758.
14. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580-637.
15. Morens DM, Folkers GK, Fauci, AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. Nature 2004; 430:242-9.
16. Fauci AS, Touchette NA, Folkers GK. Emerging infectious diseases: A 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Emerg Infect Dis 2005; 11: 519–525.
17. Mateos Rodríguez AA. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. Emergencias 2000; 12:80-9.
18. Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A,

- Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25:368-78.
19. Centers for Disease Control: Increase international hospital discharge survey rates for septicemia-United States, 1979-1987. *JAMA* 1990; 263:937-938.
 20. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
 21. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54.
 22. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31:2332-2338 .
 23. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30:580-588.
 24. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35:1284-1289.

25. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12:R158.
26. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308-16.
27. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009; 13:120.
28. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10:R42.
29. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329-34.
30. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639-44.
31. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteremia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515-22.
32. Tudela P, Lacombe A, Prat C, Modol JM, Gimenez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)* 2010; 135:685–90.

33. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:617-24.
34. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15-21.
35. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diab care* 2004; 27:553-591.
36. Schuetz P, Kennedy M, Lucas JM, Howell MD, Aird WC, Yealy DM, et al. Initial management of septic patients with hyperglycemia in the noncritical care inpatient setting. *Am J Med* 2012; 125:670-78.
37. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001; 19:1359-67.
38. Dremsizov T, Clermont G, Kellum J A, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course?. *Chest* 2006; 129:968-78.
39. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011; 364:60-70.
40. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244-50.

41. Pavon A, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 2013; 41:2600-9.
42. Miller RR , Dong L, Nelson NC, Brown SM, Kuttler KG, Probst DR, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:77-82.
43. Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, Posa P, Gunaga S, Kella V, et al. The GENESIS project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med* 2013; 28:355-68.
44. ARISE investigators, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496-506.
45. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med* 2014; 40:1623-33.
46. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38:1276-83.
47. Halpern NA, Pastores SM, Greenstein RJ. Critical care medicine in the United States 1985–2000: An analysis of bed numbers, use, and costs. *Crit Care Med* 2004; 32:1254-59.
48. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J Jr, Committee on Manpower for Pulmonary and Critical Care Societies (COMPACCS). Current

- and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: Can we meet the requirements of an aging population? JAMA 2000; 284:2762-70.
49. Roberts DC, McKay MP, Shaffer A. Increasing rates of emergency department visits for Elderly Patients in the United States, 1993 to 2003. Ann Emerg Med 2008; 51: 769-74.
 50. Xu KT, Nelson BK, Berk S. The changing profile of patients who used Emergency Department Services in the United States: 1996 to 2005. Ann Emerg Med 2009; 54:805-810.
 51. Martín-Sánchez FJ, Fernández-Alonso C, Merino C. The geriatric patient and emergency care. An Sist Sanit Navar. 2010;33 Suppl 1:163-72.
 52. Leibovici L, Pitlik SD, Konisberger H, Drucker M. Bloodstream infections in patients older than eighty years. Age Ageing 1993; 22:431-42.
 53. Adedipe A, Lowenstein R. Infectious emergencies in the elderly. Emerg Med Clin North Am 2006; 24:433-48.
 54. Caterino JM, Murden RA, Stevenson KB. Functional status does not predict complicated clinical course in older adults in the emergency department with infection. J Am Geriatr Soc. 2012;60:304-9.
 55. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. Clin Infect Dis 2005; 40:719-27.
 56. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
 57. Oltean S, Țățulescu D, Bondor C, Slavcovici A, Cismaru C, Lupșe M, et al.

- Charlson's weighted index of comorbidities is useful in assessing the risk of death in septic patients. *J Crit Care*. 2012; 27:370-5.
58. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125:680-7.
59. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140:805-20.
60. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282:2085-8.
61. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-76.
62. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001; 410:1103-7.
63. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009; 37:291-304.
64. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, Chan MK, Dinarello CA. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc* 1987; 46:97-104.
65. Van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock* 1995; 3:1-12.

66. Pruitt JH, Copeland EM, Moldawer LL. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis ,systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock* 1995; 3:235-51.
67. Szabo G, Kodys K, Miller-Graziano CL. Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc gamma RI cross-linking stimulation. *J Clin Immunol* 1991; 11:326-35.
68. Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2012; 30:313-35.
69. Netea MG, Kullberg B-J, Van der Meer JWM. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31:S178-84.
70. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 2011; 334:98-101.
71. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, Goldblum SE, Hasday JD, Munford RS, et al. Concepts of fever: Recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997; 25:119-38.
72. Rosenspire AJ, Kindzelskii AL, Petty HR. Cutting edge: Fever-associated temperatures enhance neutrophil responses to lipopolysaccharide: A potential mechanism involving cell metabolism. *J Immunol* 2002; 169:5396-400.
73. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012; 122:2711-9.
74. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Critical Care Med* 1996; 24:163-72.

75. Esmon CT. Structure and functions of the endothelial cell protein C receptor. *Crit Care Med* 2004; 32:Suppl 5:S298-S301.
76. Walker FJ, Sexton PW, Esmon CT. The inhibition of blood coagulation by activated protein C through the selective inactivation of activated factor V. *Biochim Biophys Acta* 1979; 571:333-42.
77. Fulcher CA, Gardiner JE, Griffin JH, Zimmerman TS. Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V. *Blood* 1984; 63:486-9.
78. Van Hinsbergh VW, Bertina RM, van Wijngaarden A, van Tilburg NH, Emeis JJ, Haverkate F. Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 1985; 65:444-51.
79. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B, Grinnell BW. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 11199-203.
80. Grinnell BW, Hermann RB, Yan SB. Human protein C inhibits selectin-mediated cell adhesion: role of unique fucosylated oligosaccharide. *Glycobiology* 1994; 4:221-5.
81. Murakami K, Okajima K, Uchiba M, John M, Nakagaki T, Okabe H, et al. Activated protein C prevents LPS-induced pulmonary vascular injury by inhibiting cytokine production. *Am J Physiol* 1997; 272:L197-202.
82. Creasey AA, Reinhart K. Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:Suppl 7:S126- S129.
83. Liaw PC, Esmon CT, Kahnamoui K, Schmidt S, Kahnamoui S, Ferrell G, et al. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate

- activated protein C. *Blood* 2004; 104:3958-64.
84. Lawson CA, Yan SD, Yan SF, Liao H, Zhou YS, Sobel J, et al. Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. *J Clin Invest* 1997; 99:1729-38.
85. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010; 38:Suppl:S26-S34.
86. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-51.
87. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *J Clin Invest* 2010; 120:3084-7.
88. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306:2594-605.
89. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008; 300:413-22.
90. Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, Hasibeder WR, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg* 2009; 108:1841-7.
91. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-50.
92. Russell JA. Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699-713.
93. Heidecke C-D, Hensler T, Weighardt H, Zantl N, Wagner H, Siewert JR, et al. Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. *Am J Surg* 1999; 178:288-92.

94. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Grayson MH, Osborne DF, Wagner TH, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 2002; 168:2493-500.
95. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE, Jr, Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001; 166:6952-63.
96. Carson WF, Cavassani KA, Dou Y, Kunkel SL. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics* 2011; 6:273-83.
97. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res* 2011; 81:281-8.
98. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, Vincent JL, Vanhaeverbeek M. Modifications of red blood cells hape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol* 2003; 510:109-14.
99. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:509-17.
100. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011; 107:57-64.
101. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010; 464:104-7.
102. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Amiot DM 2nd, Buchman TG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in

- a murine model of pneumonia-induced sepsis. JAMA 2002; 287:1716-21.
103. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. N Engl J Med 1989; 321:280-7.
104. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. Blood 2000; 96:2329-37.
105. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. Chest 1993; 103:565-75.
106. Tracey, KJ, Beutler, B, Lowry, SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. Science 1986; 234:470-4.
107. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. Science 1985; 229:869-71.
108. Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. J Clin Invest 1998; 101:2065-71.
109. Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med 2001; 344:1058-66.
110. Walport MJ. Complement. Second of two parts. N Engl J Med 2001; 344:1140-4.
111. Huber-Lang MS, Riedeman NC, Sarma JV, Younkin EM, McGuire SR, Laudes IJ, et al. Protection of innate immunity by C5aR antagonist in septic mice. FASEB J 2002; 16:1567-74.

112. Liu D, LuF, Qin G, Fernandes SM, Li J, Davis AE 3rd. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol* 2007; 179:3966-72.
113. Liu D, Cai S, Gu X, Scafidi J, Wu X, Davis AE 3rd. C1 inhibitor prevents endotoxin shock via a direct interaction with lipopolysaccharide. *J Immunol* 2003; 171:2594-601.
114. Clark MF, Baudouin SV. A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1706-12.
115. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1781-5.
116. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122-5.
117. Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1999; 20:715-24.
118. Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:265-71.
119. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101:3765-77.
120. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987; 91:883-8.
121. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med* 1993; 21:S19-24.
122. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of

- multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:444-51.
123. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37:S331-6.
124. Rosengarten B, Hecht M, Auch D, Ghofrani HA, Schermuly RT, Grimminger F. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:140-7.
125. Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000; 408:233–7.
126. Grubeck-Loebenstein B, Wick G. The aging of the immune system. *Adv Immunol* 2002; 80:243–84.
127. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408:239–45.
128. de Magalhaes JP, Toussaint O. The evolution of mammalian aging. *Exp Gerontol* 2002; 37:769–75.
129. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2005; 41:S504–12.
130. Hormigo Sánchez, AI. Tratamiento de las infecciones en el anciano. En J.A García Rodríguez (Ed). *Antimicrobianos en medicina*. Barcelona 2006;693-702.
131. Douek DC, Koup RA. Evidence for thymic function in the elderly. *Vaccine* 2000; 18:1638–41.
132. Miller RA. Effect of aging on T lymphocyte activation. *Vaccine* 2000; 18: 1654–60.

133. Haynes L, Eaton SM, Swain SL. Effect of age on naive CD4 responses: impact on effector generation and memory development. *Springer Semin Immunopathol* 2002; 24:53–60.
134. Pawelec G, Solana R, Remarque E, Mariani E. Impact of aging on innate immunity. *J Leukoc Biol* 1998; 64:703–12.
135. Yoon P, Keylock KT, Hartman ME, Freund GG, Woods JA. Macrophage hypo-responsiveness to interferon-gamma in aged mice is associated with impaired signaling through Jak-STAT. *Mech Ageing Dev* 2004; 125:137–43.
136. Weksler ME, Goodhardt M, Szabo P. The effect of age on B cell development and humoral immunity. *Springer Semin Immunopathol* 2002; 24:35–52.
137. Weksler ME. Changes in the B-cell repertoire with age. *Vaccine* 2000; 18:1624–8.
138. Lebecque S. Antigen receptors and dendritic cells. *Vaccine* 2000; 18:1603–5.
139. Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol* 2004; 76:291–9.
140. Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine* 2000; 18:1613–20.
141. Grubeck-Loebenstein B, Berger P, Saurwein-Teissl M, Zisterer K, Wick G. No immunity for the elderly. *Nat Med* 1998; 4:870.
142. Gabriel P, Cakman I, Rink L. Overproduction of monokines by leukocytes after stimulation with lipopolysaccharide in the elderly. *Exp Gerontol* 2002; 37:235–47.

143. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 1995; 85:3144–9.
144. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003; 114:180–7.
145. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities. *Arch Intern Med* 2002; 162:2333–41.
146. Ely EW, Angus DC, Williams MD, Bates B, Quilty R, Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *Clin Infect Dis* 2003; 37:187–95.
147. Opal SM, Scannion PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, et al. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180:1584–9.
148. Bruunsgaard H, Skinhoj P, Qvist J, Pedersen BK. Elderly humans show prolonged in vivo inflammatory activity during pneumococcal infections. *J Infect Dis* 1999;180:551–4.
149. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:659-66.
150. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96.

151. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345:1368-77.
152. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015; 372:1301-11.
153. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370:1683-93.
154. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344-55.
155. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859-65.
156. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A; et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1204-13.
157. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesin A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886-95.
158. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588-95.

159. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101:1656-62.
160. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, Lange T, Møller MH, Tousi H, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41:77-85.
161. Escarce JJ, Kelley MA. Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. *JAMA* 1990; 264:2389-94.
162. Capuzzo M, Valpondi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, et al. Validation of severity scoring systems SAPSII and APACHEII in a single-center population. *Intensive Care Med* 2000; 26:1779-85.
163. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHEIII prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619-36.
164. Wagner DP, Knaus WA, Harrell FE, Zimmerman JE, Watts C. Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit Care Med* 1994; 22:1359-72.
165. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM, Shaffer VL. Intensive care unit length of stay: Benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV. *Crit Care Med* 2006; 34:2517-29.
166. Kuzniewicz MW, Vasilevskis EE, Lane R, Dean ML, Trivedi NG, Rennie DJ, et al. Variation in ICU risk-adjusted mortality: impact of methods of assessment and potential confounders. *Chest* 2008; 133:1319-27.
167. Barie PS, Hydo LJ, Fischer E. Comparison of APACHEII and III scoring

- systems for mortality prediction in critical surgical illness. *Arch Surg* 1995; 130:77-82.
168. Brown MC, Crede WB. Predictive ability of acute physiology and chronic health evaluation II scoring applied to human immunodeficiency virus-positive patients. *Crit Care Med* 1995; 23:848-53.
169. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009; 37:1649–54.
170. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: a new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:1329-35.
171. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008; 34:496-504.
172. Granja C, Póvoa P, Lobo C, Teixeira-Pinto A, Carneiro A, Costa-Pereira A. The predisposition, infection, response and organ failure (Piro) sepsis classification system: results of hospital mortality using a novel concept and methodological approach. *PLoS One* 2013; 8:e53885.
173. Howell MD, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones AE, Shapiro NI. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med* 2011; 39:322-27.
174. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, et al. PIRO score for community- acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive

- care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37:456-62.
175. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, et al. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008; 134:1208-16.
176. De Groot B, de Deckere ERJT, Flameling R, Sandel MH, Vis A. Performance of illness severity scores to guide disposition of emergency department patients with severe sepsis or septic shock. *Eur J Emerg Med* 2012; 19:316-22.
177. Nguyen B, van Ginkel C, Batech M, Banta J, Corbett SW. Comparison of predisposition, insult/ infection, response, and organ dysfunction, acute physiology and chronic health evaluation II, and mortality in Emergency Department sepsis in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *J Crit Care* 2012; 27:362–9.
178. De Groot B, Lameijer J, de Deckere E, Vis A. The prognostic performance of the predisposition, infection, response and organ failure (PIRO) classification in high-risk and low-risk emergency department sepsis populations: comparison with clinical judgement and sepsis category . *Emerg Med J* 2014; 31:292-300.
179. Chen YX, Li CS. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study. *Critical Care* 2014; 18:R74.

180. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003; 31:670-675.
181. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:192-8.
182. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-82.
183. Vorwerk C, Loryman B, Coats TJ, Stephenson JA, Gray LD, Reddy G, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Prediction of mortality in adult emergency department patients with sepsis. *Emerg Med J* 2009; 26:254-8.
184. Chen CC, Chong CF, Liu YL, Chen KC, Wang TL. Risk stratification of severe sepsis patients in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23:281-5.
185. Sankoff J, Deitch K, Goyal M, Gaieski DF, Haukoos J. Predictive accuracy of a sepsis-related mortality score in the emergency department: a modification of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score. *Ann Emerg Med* 2006; 48:S47.
186. Jones AE, Saak K, Kline JA. Performance of the Mortality in Emergency Department Sepsis score for predicting hospital mortality among patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med* 2008; 26:689-92.
187. Macdonald SP, Arendts G, Fatovich DM, Brown SG. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department

- patients with severe sepsis and septic shock. Acad Emerg Med 2014; 21:1257-63.
188. Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, Nguyen HB; Best Evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency department: the Mortality in the Emergency Department Sepsis (MEDS) score. J Emerg Med 2009; 37:319-27.
189. Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001; 69:89-95.
190. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2014; 32:177-90.
191. González del Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31:173-180.
192. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. Am J Emerg Med 2006; 24:553-9.
193. Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Matesanz M, González del Castillo J, Ortuño F, Martín FJ, et al. Detección y manejo inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las urgencias de medicina. Análisis de 24 horas en un hospital general. An Med Interna (Madrid). 2008; 25:205-8.
194. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia, ¿una asociación beneficiosa para el mundo microbiano? Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30:492-9.

195. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser los más útiles? *Emergencias* 2012; 24:343–5.
196. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)* 2012; 139:33-7.
197. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010; 14:R15.
198. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time- course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:792-6.
199. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med* 2011; 57:291-5.
200. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resus Emerg Med* 2011;19:74.
201. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-17.
202. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1670-7.

203. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients with Infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45:524-8.
204. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive care medicine* 2007; 33:1892-9.
205. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:970–77.
206. Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* 2010; 17:260-8.
207. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)* 2010; 7:6.
208. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1637-42.
209. Pova P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:1052–6.

210. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123:2043-9.
211. Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci* 2009; 337:248-55.
212. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:707-12.
213. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:91-104.
214. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:91-103.
215. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998; 31:351-7.
216. Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Wu JC, Lai KH, Lo KJ. Serum C-reactive protein as a serum marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 63:1567-71.
217. Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor D. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61:824-33.

218. Chung MK, Martin DO, Sprecher D. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2886-91.
219. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteremia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol.* 2005; 58:352-6.
220. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 2008; 15:581-7.
221. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorts FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006; 22:503-19.
222. Julián-Jiménez A, González-Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad?. *Rev Clin Esp* 2013; 2:99-107.
223. Martí L, Cervera C, Filella X, Marín J.L, Almela M, Gatell J.M, et al. Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:146-9.
224. Martí L, Moreno A, Filella X, Marín JL, Almela M, Benito N, et al. Valor de las citocinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:361-6.
225. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135:451–60.
226. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:398-404.
227. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive*

- Care Med 2000; 26:1232– 8.
228. Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, Novick D, Rubinstein M, Moldawer LL, et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2003;71:5803–13.
229. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:498–504.
230. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem* 2004; 50:1301-14.
231. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:21–5.
232. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:396-402.
233. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002; 28:1351-6.
234. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:363-8.

235. Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30:747-54.
236. Julián Jiménez A, Palomo De Los Reyes MJ, Ortiz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Miguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias* 2009; 21:23-7.
237. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24:185-188.
238. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-84.
239. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ: Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 89:93-104.
240. Svaldi M, Hirber J, Lanthaler AI, Mayr O, Faes S, Peer E, et al. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol* 2001; 115:53–7.
241. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006;4 3:468–73.

242. Ferrá C, Lacomá A, García O, Marcos P, Domínguez J, Ribera JM. Relación entre los valores séricos de procalcitonina y las complicaciones y supervivencia de pacientes con hemopatías malignas ingresados en una unidad de vigilancia intensiva. *Med Clin (Barc)* 2012; 138:385–8.
243. Oh JS, Kim S, Oh YM, Choe SM, Choe GH, Choe SP, et al. The usefulness of semiquantitative procalcitonin test kit as a guideline for starting antibiotic administration. *Am J Emerg Med* 2009; 27:859–63.
244. Shapiro NI, Wolfe RE, Wrigth SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emer Med* 2008; 35:255-64.
245. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:156-61.
246. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)* 2011; 137:426-7.
247. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:518-22.
248. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: Procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 2004; 11:393-6.
249. Stuker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G.

- Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1392-5.
250. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34:2596-2602.
251. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva* 2012; 36:177-84.
252. Lacoma A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:263-5
253. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kasprikova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection* 2011; 39:411-7.
254. Jiang W, Jiang HF, Cai DY, Pan CS, Qi YF, Pang YZ, et al. Relationship between contents of adrenomedullin and distributions of neutral endopeptidase in blood and tissues of rats in septic shock. *Regul Pept* 2004; 118:199-208.
255. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005; 9:R816-24.
256. Bello S, Laserra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J* 2012; 39:1144-55.

257. León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Med Intensiva* 2007; 31:375–87.
258. Tudela P, Prat C, Lacomá A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias* 2012; 24:348–56.
259. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, and the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia. Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1426–34.
260. Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias* 2012; 24:357–65.
261. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest* 2009; 136:823–31.
262. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis* 2011; 11:1–12.

263. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005; 51:1823–9.
264. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994; 81:1306–8.
265. Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49:1752–61.
266. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:396–402.
267. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Conteras JA, et al. Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 en pacientes con sepsis: un estudio de cohortes. *Med Intensiva* 2010; 34:231–6.
268. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Conteras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* 2010; 43:720–4.
269. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and

- score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173:676-82.
270. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel ADL index. *Md State Med J* 1965; 14:61-5.
271. Collin C, Wade DT, Davies S, Home V. The Barthel ADL index: a reliability study. *Int Disabil Studies* 1988; 10:61-3.
272. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. *Med Clin North Am* 2001; 85:133–47.
273. González Del Castillo J, Escobar-Curbelo L, Martínez-Ortíz de Zárate M, Llopis-Roca F, García-Lamberechts J, Moreno-Cuervo Á, et al. GYM score: 30-day mortality predictive model in elderly patients attended in the emergency department with infection. *Eur J Emerg Med* 2015. [Epub ahead of print].
274. Flisher D, Zeier M, Nowack R, Ritz B. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1371-7.
275. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:278-85.
276. Sankoff JD, Goyal M, Gaieski DF, Deitch K, Davis CB, Sabel AL, Haukoos JS. Validation of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score in patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Crit Care Med* 2008; 36:421-6.
277. Muijal Martínez A, Solá Aznar J, Hernández Ávila M, Aragüés Flores C, Machado Sicilia ML, Oristrell Salvá J. Eficacia y seguridad del tratamiento

- antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias. *Emergencias* 2013; 25:31-6.
278. Azoulay E, Adrie C, De Lassence A, et al: Determinants of postintensive care unit mortality: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2003; 31:428–432
279. Higgins TL, McGee WT, Steingrub JS, et al: Early indicators of prolonged intensive care unit stay: Impact of illness severity, physician staffing, and pre-intensive care unit length of stay. *Crit Care Med* 2003; 31:45–51
280. Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2002; 136:25–36
281. Stephan F, Cheffi A, Bonnet F: Nosocomial infections and outcome of critically ill elderly patients after surgery. *Anesthesiology* 2001; 94:407– 414
282. Ely EW, Evans GW, Haponik EF: Mechanical ventilation in a cohort of elderly patients admitted to an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1999; 131:96-104
283. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al: Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274:1852–57
284. Chelluri L, Pinsky MR, Donahoe MP, et al: Long-term outcome of critically ill elderly patients requiring intensive care. *JAMA* 1993; 269:3119–23
285. Turnbull IR, Wlzonek JJ, Osborne D, et al: Effects of age on mortality and antibiotic efficacy in cecal ligation and puncture. *Shock* 2003; 19:310–13.

286. Tran DD, Groeneveld AB, van der MJ, et al: Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 474–79.
287. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, et al: Importance of preexisting comorbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993; 19:265–272.
288. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, et al: Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001; 285: 2987–2994.
289. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause, and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013; 144:999-1007.
290. Fernández Alonso C, Martín Sánchez FJ, Fuentes Ferrer M, González del Castillo J, Verdejo Bravo C, Gil Gregorio P. et al. Valor pronóstico de la valoración funcional al ingreso en una unidad de corta estancia de urgencias. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010; 45:63-66.
291. Blot S, Depuydt P, Vandewoude K, De Bacquer D. Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:391–6.
292. Fabbro-Peray P, Sotto A, Defez C, Cazaban M, Molinari L, Pinede M, et al. Mortality attributable to nosocomial infection: A cohort of patients with and without nosocomial infection in a French university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:265–72.

293. Blot S. Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:5–13.
294. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo- Pallas T, Cayuela-Domínguez A, Márquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: A matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:436–41.
295. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42:S82–9.
296. Duaso E, López-Soto A. Valoración del paciente frágil en urgencias. *Emergencias* 2009; 21:362–9.
297. Prescott HC, Sjoding MW, Iwashyna TJ. Diagnoses of early and late readmissions after hospitalization for pneumonia. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1091-100.
298. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef MH. Risk factors for 30-day readmission among patients with culture-positive severe sepsis and septic shock: A retrospective cohort study. *J Hosp Med* 2015. [Epub ahead of print]
299. Goodwin AJ, Rice DA, Simpson KN, Ford DW. Frequency, cost, and risk factors of readmissions among severe sepsis survivors. *Crit Care Med* 2015; 43:738-46.

